

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2002 年 12 月 12 日 (12.12.2002)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 02/098839 A1

(51) 国際特許分類: C07C 233/77, 233/81, 237/40, 271/20, 311/18, C07D 207/14, 213/40, 239/42, 333/34, 401/04, 401/14, 403/12, C07F 9/24, A61K 31/167, 31/18, 31/235, 31/24, 31/381, 31/402, 31/4402, 31/4439, 31/505, 31/506, 31/5377, 31/664, A61P 3/04, 3/06, 3/10, 7/02, 9/00, 9/10, 43/00

子 (TANAKA, Keiko) [JP/JP]; 〒336-0934 埼玉県 さいたま市 大谷口 5 7 6 6 グランドール浦和 1-202 Saitama (JP). 五十嵐 繁樹 (IGARASHI, Shigeki) [JP/JP]; 〒335-0015 埼玉県 戸田市 川岸 2 丁目 3 番 8 号 Saitama (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP02/05358

(74) 代理人: 津国 肇 (TSUKUNI, Hajime); 〒105-0001 東京都 港区 虎ノ門 1 丁目 2 番 1 2 号 SVAX TSBIL Tokyo (JP).

(22) 国際出願日: 2002 年 5 月 31 日 (31.05.2002)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2001-165983 2001 年 6 月 1 日 (01.06.2001) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 田辺製薬株式会社 (TANABE SEIYAKU CO., LTD.) [JP/JP]; 〒541-8505 大阪府 大阪市中央区 道修町 3 丁目 2 番 10 号 Osaka (JP).

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) 発明者: および

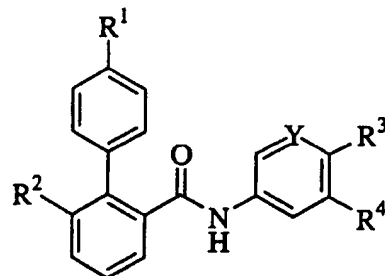
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 安中 正幸 (ANNAKA, Masayuki) [JP/JP]; 〒364-0005 埼玉県 北本市 本宿 7 丁目 1 5 1 番地の 5 Saitama (JP). 草間 真理 (KUSAMA, Mari) [JP/JP]; 〒336-0026 埼玉県 さいたま市 辻 2 丁目 2 4 番 6 号 105 Saitama (JP). 鎌谷 博志 (KAMAYA, Hiroshi) [JP/JP]; 〒335-0015 埼玉県 戸田市 川岸 2 丁目 3 番 8 号 Saitama (JP). 田中 敬

添付公開書類:
— 国際調査報告書

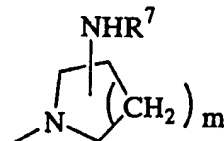
2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: BIPHENYLCARBOXAMIDES AND PROCESS FOR PREPARATION THEREOF

(54) 発明の名称: ビフェニルカルボキサミド化合物およびその製法



(I)



(II)

(57) Abstract: Biphenylcarboxamides represented by the general formula [I] or pharmacologically acceptable salts thereof; and a process for the preparation thereof: [I] wherein R¹ is optionally halogenated lower alkyl or the like; R² is hydrogen, carboxyl, lower alkoxy, lower alkyl, or the like; Y is =CH- or =N-; R³ is a group represented by the general formula [II] or the like: [II] (wherein m is an integer of 0 to 3; and R⁷ is an organic group); and R⁴ is hydrogen or halogeno.

[続葉有]

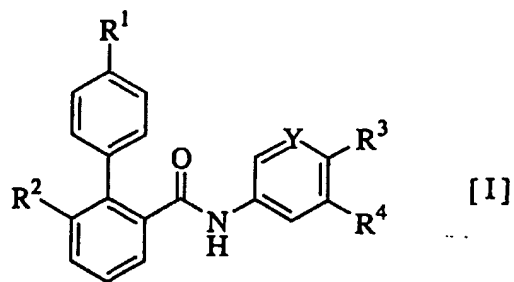
BEST AVAILABLE COPY

WO 02/098839 A1

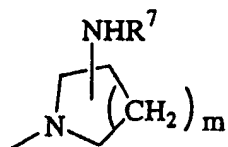


(57) 要約:

本発明は、一般式 [I] :



式中、 R^1 はハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキル基等を表し、 R^2 は水素原子、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシ基等を表し、 Y は $=CH-$ または $=N-$ を表し、 R^3 は(1)式:



式中、 m は0～3の整数であり、 R^7 は有機基を表す、
 で示される基等を表し、 R^4 は水素原子またはハロゲン原子を表す、
 で示されるビフェニルカルボキサミド化合物またはその薬理的に許容しうる
 塩およびその製法を開示する。

明 細 書

ビフェニルカルボキサミド化合物およびその製法

5 技術分野

本発明は優れたアポリポ蛋白B（ApoB）分泌抑制作用および血清脂質低下作用を有し医薬として有用な新規なビフェニルカルボキサミド化合物およびその製法に関する。

10 背景技術

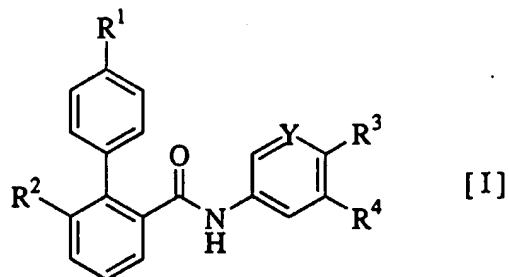
国際公開特許WO 96/40640号には、4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボン酸〔2-（チオフエン-2-イル-アセチル）-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル〕-アミド、4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボン酸〔2-（ピリジン-2-イル-アセチル）-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル〕-アミド等が、また、国際公開特許WO 98/23593号には、4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボン酸〔2-（2-（ピリジン-2-イル）エチル）-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル〕-アミド等が、また、国際公開特許WO 00/32582号には、4'-トリフルオロメチル-ビフェニル-2-カルボン酸〔4-（4-（3-シアノベンジル）ピペラジン-1-イル）フェニル〕等が、ApoB分泌抑制作用を有し、血清脂質低下剤として用い得ることが示唆されている。

本発明は、優れたアポリポ蛋白B分泌抑制作用および血清脂質低下作用を有する、新規ビフェニルカルボキサミド化合物を提供するものである。さらに、
25 本発明は、このような新規化合物の製法をも提供するものである。

課題を解決するために本発明者等は、鋭意研究の結果、アポリポ蛋白B分泌抑制作用および血清脂質低下作用を有する新規なビフェニルカルボキサミド化合物を見出して本発明を完成した。

発明の開示

すなわち、本発明は、一般式 [I] :



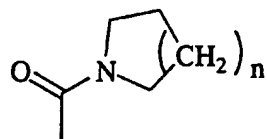
式中、R¹は(1)ハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキル基、

5 (2) 式: $-\text{CONR}^5\text{R}^6$

式中、R⁵およびR⁶は同一でも異なっていてもよく、それぞれアルキル基またはアリール低級アルキル基から選ばれる基を表す、

で示される基、または、

(3) 式:



10 式中、nは0～3の整数である、

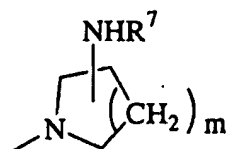
で示される基を表し、

R²は水素原子、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシ低級アルコキシ基、モルホリニル低級アルコキシ基、シアノ基、カルバモイル基、またはモノーまたはジー低級アルキルカルバモイ

15 ル基を表し、

Yは=CH-または=N-を表し、

R³は(1) 式:



式中、 m は0～3の整数であり、 R^7 は有機基を表す、
で示される基、

(2) 式： $-(CH_2)_p-NHR^8$

5 式中、 p は1～6の整数であり、 R^8 は有機基を表す、但し、 R^2 が水
素原子である場合には、 R^8 はベンゼンスルホニル基及びメトキシカル
ボニル基のいずれでもない、

で示される基、または、

(3) 式： $-CONH-(CH_2)_q-R^9$

10 式中、 q は1～6の整数であり、 R^9 は置換されていてもよい複素環式
基を表す、

で示される基を表し、

R^4 は水素原子またはハロゲン原子を表す、

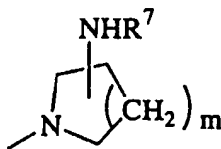
で示されるビフェニルカルボキサミド化合物またはその薬理的に許容しうる
塩、その製法、およびそれらを有効成分としてなる医薬組成物に関する。

15

発明を実施するための最良の形態

本発明の目的化合物 [I] における R^3 としては、例えば、

(1) 式：



20

式中、 m は0～3の整数であり、 R^7 が、

(i) 低級アルキル基、

(ii) 低級アルカノイル基、

(i i i) 低級アルコキシカルボニル基、

(i v) 低級アルキル基；保護されていてもよいアミノ基；保護されていてもよい水酸基；シアノ基；およびハロゲン原子から選ばれる基で置換されていてもよい含窒素芳香族複素環式基、

5 (v) アリールスルホニル基、または、

(v i) 低級アルキルスルホニル基を表す、

で示される基、

(2) 式： $-(CH_2)_p-NHR^8$

式中、pは1～6の整数であり、 R^8 が、

10 (i) 低級アルキル基、

(i i) 低級アルカノイル基、

(i i i) 低級アルコキシカルボニル基、

(i v) 低級アルキル基；保護されていてもよいアミノ基；保護されていてもよい水酸基；シアノ基；およびハロゲン原子から選ばれる基で置換されていてもよい含窒素芳香族複素環式基、

15

(v) アリールスルホニル基、

(v i) 低級アルキルスルホニル基、

(v i i) 芳香族複素環式基置換スルホニル基、または、

(v i i i) ジ低級アルキルホスホノ基を表す、但し、 R^2 が水素原子である場合には、 R^8 はベンゼンスルホニル基及びメトキシカルボニル基のいずれでもない、

20

で示される基、または、

(3) 式： $-CONH-(CH_2)_q-R^9$

式中、qは1～6の整数であり、 R^9 が下記から選ばれる基で置換されていてもよい含窒素芳香族複素環式基：

25

(i) 低級アルキル基、

(i i) 保護されていてもよいアミノ基、

(i i i) 保護されていてもよい水酸基、

(i v) シアノ基、および、

(v) ハロゲン原子、

を表す、

5 で示される基等が挙げられる。

R^7 、 R^8 または R^9 における含窒素芳香族複素環式基としては、例えば、1
 ～4個の窒素原子を含有する単環または2環の含窒素芳香族複素環式基等が挙
 げられる。具体的には、ピロリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、チ
 アゾリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル
10 基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、インドリ
 ル基、キノリル基、イソキノリル基、キナゾリニル基、プリニル基、1H-イ
 ンダゾリル基、シンノリニル基、キノキサリニル基、フタラジニル基、プテリ
 ジニル基等が挙げられる。

R^8 における芳香族複素環式基置換スルホニル基の芳香族複素環式基として
15 は、例えば、窒素、酸素、硫黄から選ばれる同一または異なる1～4個の異項
 原子を含有する単環または2環の芳香族複素環式基が挙げられる。具体的には、
 フリル基、チエニル基、ピロリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、チ
 アゾリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル
 基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、インドリ
20 ル基、キノリル基、イソキノリル基、キナゾリニル基、プリニル基、1H-イ
 ンダゾリル基、シンノリニル基、キノキサリニル基、フタラジニル基、プテリ
 ジニル基等が挙げられる。

R^7 または R^8 におけるアリールスルホニル基のアリール基としては、例えば、
 フェニル基、ナフチル基、アンスリル基、フェナンスリル基等が挙げられる。

25 上記本発明の目的化合物[I]が保護されたアミノ基を有する場合において、
 当該アミノ基の保護基としては、例えば、置換されていてもよい低級アルコキ
 シカルボニル基、アシル基等が挙げられ、具体的には、エトキシカルボニル基、

メトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、4-メトキシベンジル
オキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル基、9-フルオレニルメトキシ
カルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、2,2,2-トリクロロエ
チルオキシカルボニル基、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリ
5 ル基等が挙げられる。さらに、ベンジル基、4-メトキシベンジル基、アリル
基等も挙げられる。このうち好ましいものとしては、置換されていてもよい低
級アルコキシカルボニル基が挙げられ、具体的には、ベンジルオキシカルボニ
ル基及びtert-ブトキシカルボニル基が挙げられる。また、保護されたア
ミノ基としては、例えば、保護されるアミノ基とともにフタルイミド基を形成
10 する場合も含まれる。

また、本発明の目的化合物[I]が保護された水酸基を有する場合において、
当該水酸基の保護基としては、置換されていてもよいアリール低級アルキル基、
アシル基、置換されていてもよい低級アルコキシカルボニル基、トリアルキル
シリル基等の慣用の保護基を挙げることができる。このうち好ましいものとし
15 ては、例えば、ベンジル基、フェネチル基等の如き非置換アリール低級アルキ
ル基、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、マロニル基、アクリロイル
基、ベンゾイル基等のアシル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル
基等の低級アルコキシカルボニル基、トリメチルシリル基、トリエチルシリル
基、tert-ブチルジメチルシリル基等のトリアルキルシリル基が挙げられ
20 る。さらに、トリフェニルメチル基、2-シアノエチル基等も挙げられる。

本発明の目的化合物[I]のうち、好ましい化合物としては、R¹が(1)
トリフルオロメチル基、または、

(2) 式: $-\text{CONR}^5\text{R}^6$

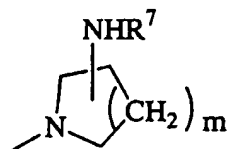
式中、R⁵およびR⁶は同一でも異なってもよく、それぞれアルキ
25 ル基を表す、

で示される基であり、

R²が水素原子、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシ基、低級アル

コキシ低級アルコキシ基、モルホリニル低級アルコキシ基、ジ低級アルキルカルバモイル基、またはシアノ基であり、

R^3 が(1)式：



式中、 m が1または2であり、 R^7 が、

- 5 (i) 低級アルコキシカルボニル基、
 (i i) 低級アルキル基、アミノ基、またはシアノ基から選ばれる基で置換されていてもよいピリミジニル基、または、
 (i i i) ベンゼンスルホニル基、
 を表す、

10 で示される基、

(2) 式： $-(CH_2)_p-NHR^8$

式中、 p が1または2であり、 R^8 が、

- (i) 低級アルコキシカルボニル基、
 (i i) 低級アルキル基、アミノ基、およびシアノ基から選ばれる基で
 15 置換されていてもよいピリミジニル基、
 (i i i) ベンゼンスルホニル基、
 (i v) チエニルスルホニル基、または、
 (v) ジ低級アルキルホスホノ基、

を表す、但し、 R^2 が水素原子である場合には、 R^8 はベンゼンスルホ

20 ニル基及びメトキシカルボニル基のいずれでもない、

で示される基、または、

(3) 式： $-CONH-(CH_2)_q-R^9$

式中、 q が1または2であり、 R^9 がピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、またはピリダジニル基を表す、

25 で示される基である化合物が挙げられる。

本発明の目的化合物〔I〕のうち、より好ましい化合物としては、

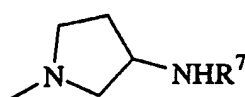
R^1 がトリフルオロメチル基であり、

R^2 が水素原子、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシ低級アルコキシ基、モルホリニル低級アルコキシ基、またはジ低級アル

5 キルカルバモイル基であり、

Y が $=CH-$ であり、

R^3 が(1)式：



式中、 R^7 が低級アルコキシカルボニル基、ピリミジニル基、またはベンゼンスルホニル基を表す、

10 で示される基、または、

(2)式： $-(CH_2)_p-NHR^8$

式中、 p が1または2であり、 R^8 がピリミジニル基；アミノ基およびシアノ基で置換されたピリミジニル基；ベンゼンスルホニル基；またはジ低級アルキルホスホノ基を表す、但し、 R^2 が水素原子である場合に

15 は、 R^8 はベンゼンスルホニル基ではない、

で示される基であり、

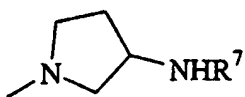
R^4 が水素原子である化合物が挙げられる。

本発明の目的化合物〔I〕のうち、他のより好ましい化合物としては、

R^1 がトリフルオロメチル基であり、

20 R^2 が水素原子、低級アルコキシ基、低級アルコキシ低級アルコキシ基、またはジ低級アルキルカルバモイル基であり、

R^3 が(1)式：



式中、 R^7 が低級アルコキシカルボニル基、またはピリミジニル基を表

す、

で示される基、または、



式中、 p が 1 または 2 であり、 R^8 がピリミジニル基；またはアミノ基

5 およびシアノ基で置換されたピリミジニル基を表す、

で示される基であり、

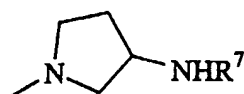
R^4 が水素原子である化合物が挙げられる。

本発明の目的化合物 [I] のうち、他のより好ましい化合物としては、

R^1 がトリフルオロメチル基であり、

10 R^2 が水素原子、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシ低級アルコキシ基、モルホリニル低級アルコキシ基、またはジ低級アルキルカルバモイル基であり、

R^3 が (1) 式:



式中、 R^7 が低級アルコキシカルボニル基、またはピリミジニル基を表

15 す、

で示される基、または、



式中、 p が 1 または 2 であり、 R^8 がピリミジニル基；またはアミノ基

およびシアノ基で置換されたピリミジニル基を表す、

20 で示される基であり、

R^4 が水素原子である化合物が挙げられる。

本発明の目的化合物 [I] のうち、特に好ましい化合物としては、2-(4-(2-(4-トリフルオロメチルフェニル)ベンゾイルアミノ)ベンジルアミノ)ピリミジン、またはその薬理的に許容しうる塩が挙げられる。

25 本発明の目的化合物 [I] は、 R^1 、 R^2 及び/または R^3 が不斉原子を有す

る場合、当該不斉原子に基づく光学異性体として存在しうるが、本発明はこれらの光学異性体及びその混合物のいずれをも含むものである。

本発明の目的化合物〔I〕またはその薬理的に許容しうる塩は、アポリポ蛋白B分泌抑制作用を有し、優れた血清脂質低下作用を示す。

- 5 従って、本発明の目的化合物〔I〕またはその薬理的に許容し得る塩は、高脂血症、虚血性心疾患、アテローム性動脈硬化、冠動脈硬化、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、家族性高脂血症、高リポ蛋白血症、動脈硬化症、冠動脈硬化症、冠動脈心疾患、虚血性脳疾患、卒中、循環・微小循環障害、血栓症、高血糖、糖尿病、急性出血性腭炎、肥満症、脂肪症、便秘症等の予防・
10 治療への適用が考えられる。さらに、本発明の目的化合物〔I〕は低毒性であり、医薬として安全性が高いという特長をも有する。

- 本発明の目的化合物〔I〕は、遊離の形でも、また、薬理的に許容し得る塩の形でも医薬用途に使用することができる。化合物〔I〕の薬理的に許容しうる塩としては、例えば塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩または臭化水素酸塩の如き無
15 機酸塩、酢酸塩、フマル酸塩、シュウ酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トシル酸塩またはマレイン酸塩の如き有機酸塩等が挙げられる。また、カルボキシ基等の置換基を有する場合には塩基との塩（例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩またはカルシウム塩の如きアルカリ土類金属塩）が挙げられる。

- 20 本発明の目的化合物〔I〕またはその塩は、その分子内塩や付加物、それらの溶媒和物あるいは水和物等をいずれも含むものである。

本発明の目的化合物〔I〕またはその薬理的に許容しうる塩は経口的にも非経口的にも投与することができ、また、錠剤、顆粒剤、カプセル剤、散剤、注射剤、吸入剤等の慣用の医薬製剤として用いることができる。

- 25 本発明の目的化合物〔I〕またはその薬理的に許容し得る塩の投与量は、投与方法、患者の年齢、体重、状態によっても異なるが、注射剤とすれば、通常、1日当たり約0.01～5mg/kg、とりわけ約0.1～3mg/kg程度、

経口剤とすれば、通常、1日当たり約0.1～100mg/kg、とりわけ約0.1～50mg/kg程度とするのが好ましい。

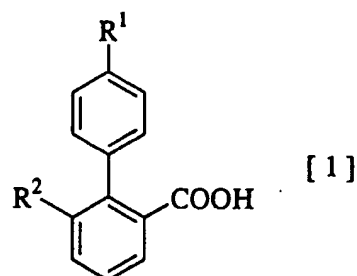
<ビフェニルカルボキサミド化合物の製法>

本発明によれば、目的化合物〔I〕は、慣用の方法に従って、下記〔A法〕～〔E法〕により製造することができるが、本発明の製法は、これらに限定されるものではない。

〔A法〕

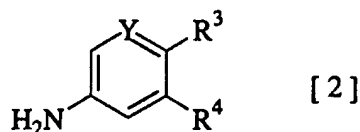
本発明の目的化合物〔I〕で示されるビフェニルカルボキサミド化合物は、一般式〔1〕：

10



式中、記号は前記と同一意味を有する、

で示されるカルボン酸化合物またはその塩と、一般式〔2〕：



15

式中、記号は前記と同一意味を有する、

で示されるアミン化合物またはその塩とを反応させることにより製造することができる。

本反応は、溶媒中、縮合剤の存在下、活性化剤の存在下または非存在下、塩基の存在下または非存在下実施することができる。溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればよく、例えば、塩化メチレン、クロロホルム、ジ

メチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、テトラヒドロフラン、トルエン、ベンゼン、1, 2-ジクロロエタン、1-メチルピロリジノン等が挙げられる。縮合剤としては、例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (WSC・HCl)、ジフェニルホスホリルアジド (DPPA)、カルボニルジイミダゾール (CDI)、ジエチルシアノホスホネート (DEPC)、ジイソプロピルカルボジイミド (DIPCI)、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリシピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (PyBOP) 等が挙げられる。活性化剤としては、例えば、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt)、ヒドロキシスクシンイミド (HOSu)、ジメチルアミノピリジン (DMAP)、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール (HOAt)、ヒドロキシフタルイミド (HOPht)、ペンタフルオロフェノール (Pfp-OH) 等が挙げられる。塩基としては、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、4-メチルモルホリン、1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン (DBU) 等が挙げられる。

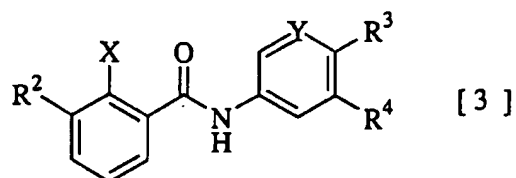
縮合剤の使用量は、化合物 [1] 又は [2] に対して1~10当量、好ましくは1~2当量とすることができる。活性化剤の使用量は、化合物 [1] 又は [2] に対して1~10当量、好ましくは1~2当量とすることができる。塩基の使用量は、化合物 [1] 又は [2] に対して1~10当量、好ましくは1~2当量とすることができる。

本反応は0~100℃、好ましくは0~50℃で実施することができる。

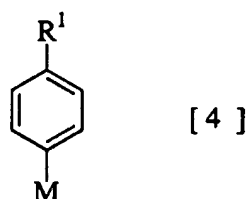
また、化合物 [1] は、いったん酸クロライドまたは混合酸無水物等の反応性誘導体に変換した後、塩基の存在下化合物 [2] と反応させてもよい。

[B法]

本発明の目的化合物 [I] で示されるビフェニルカルボキサミド化合物は、一般式 [3] :



式中、Xはハロゲン原子を表し、他の記号は前記と同一意味を有する、
で示される化合物またはその塩と、一般式 [4] :



5

式中、Mは水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、低級アルキル基、アリール基、
低級アルコキシ基、アルキレンジオキシ基、アリールオキシ基、アリーレンジ
オキシ基、およびアリールチオ基から選ばれる同一または異なる基で配位され
ていてもよい金属を表し、他の記号は前記と同一意味を有する、

10 で示される化合物とを反応させることにより製造することもできる。

本反応は、溶媒中、触媒の存在下、塩基の存在下または非存在下、添加剤の
存在下または非存在下実施することができる。溶媒としては、反応に悪影響を
及ぼさない溶媒であればよく、例えば、塩化メチレン、クロロホルム、ジメチ
ルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、テトラヒドロフラン、トルエン、キ
シレン、水、1-メチルピロリジノン、ジメトキシエタン、ジオキサン、ジエ
チルアミン、トリエチルアミン等が挙げられる。Mの金属としては、例えば、
15 ホウ素、スズ、ケイ素、亜鉛、マグネシウム、アルミニウム、リチウム、ニッ
ケル等が挙げられる。触媒としては、例えば、酢酸パラジウム、テトラキスト
リフェニルホスフィンパラジウム、ビストリフェニルホスフィンパラジウムジ
20 クロライド、ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム、ビスベンゾニトリ
ルパラジウムジクロライド等が挙げられる。塩基としては炭酸ナトリウム、炭

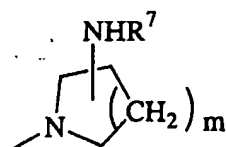
酸カリウム、リン酸カリウム、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどが挙げられる。添加剤としては、例えば、トリフェニルホスフィン、トリ-*o*-トルイルホスフィン、トリ-*n*-ブチルホスフィン、臭化銅（I）、ヨウ化銅（I）、トリフェニルアルシン、トリ（2-フリル）ホスフィン、ジフェニルホスフィノフェロセン（d p p f）、ジフェニルホスフィノブタン（d p p b）、2, 6-ジ-*tert*-ブチル-4-クレゾール等が挙げられる。

触媒の使用量は、化合物〔3〕又は〔4〕に対して0.001～0.5当量、好ましくは0.05～0.2当量とすることができる。塩基の使用量は、化合物〔3〕又は〔4〕に対して1～20当量、好ましくは1～5当量とすることができる。添加剤の使用量は、化合物〔3〕又は〔4〕に対して1～10当量、好ましくは1～5当量とすることができる。

本反応は0～150℃、好ましくは30～120℃で実施することができる。

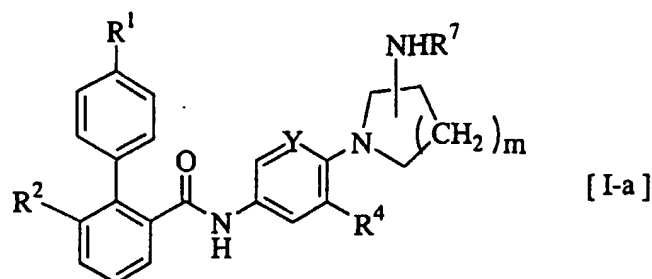
〔C法〕

15 本発明の目的化合物のうち、一般式〔I〕においてR³が、式：



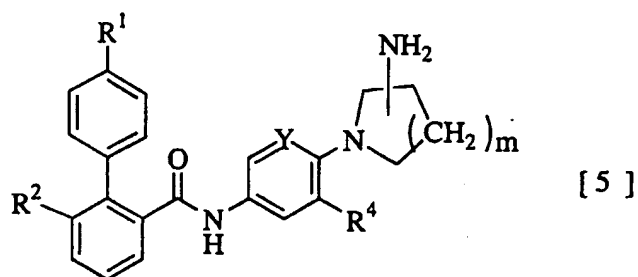
式中、記号は前記と同一意味を有する、

で示される化合物、すなわち、一般式〔I-a〕：



式中、記号は前記と同一意味を有する、

で示されるビフェニルカルボキサミド化合物は、一般式 [5] :



5

式中、記号は前記と同一意味を有する、

で示される化合物またはその塩と、一般式 [6] :



式中、 X^4 は脱離基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する、

10 15 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65 70 75 80 85 90 95 100 105 110 115 120 125 130 135 140 145 150 155 160 165 170 175 180 185 190 195 200 205 210 215 220 225 230 235 240 245 250 255 260 265 270 275 280 285 290 295 300 305 310 315 320 325 330 335 340 345 350 355 360 365 370 375 380 385 390 395 400 405 410 415 420 425 430 435 440 445 450 455 460 465 470 475 480 485 490 495 500 505 510 515 520 525 530 535 540 545 550 555 560 565 570 575 580 585 590 595 600 605 610 615 620 625 630 635 640 645 650 655 660 665 670 675 680 685 690 695 700 705 710 715 720 725 730 735 740 745 750 755 760 765 770 775 780 785 790 795 800 805 810 815 820 825 830 835 840 845 850 855 860 865 870 875 880 885 890 895 900 905 910 915 920 925 930 935 940 945 950 955 960 965 970 975 980 985 990 995 1000

で示される化合物またはその塩とを反応させることにより製造することができる。

本反応は、溶媒中、塩基の存在下または非存在下実施することができる。溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればよく、例えば、水、エタノール、ジメチルホルムアミド、酢酸エチル、クロロホルム、塩化メチレンまたはこれらの混合溶媒等が挙げられる。塩基としては、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等が挙げられる。

塩基の使用量は、化合物 [5] または [6] に対して 1 ~ 20 当量、好まし

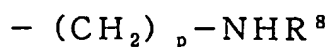
くは1～5当量とすることができる。

本反応は $-30 \sim 150^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $0 \sim 80^{\circ}\text{C}$ で実施することができる。

なお、脱離基 X^4 としては、ハロゲン原子、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基、メタンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基等が挙げられる。

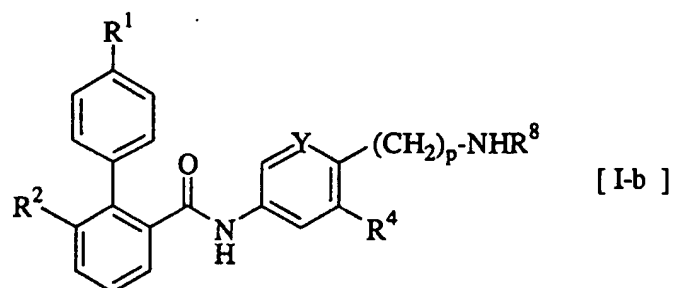
[D法]

また、本発明の目的化合物のうち、一般式 [I] において R^3 が、式：



式中、記号は前記と同一意味を有する、

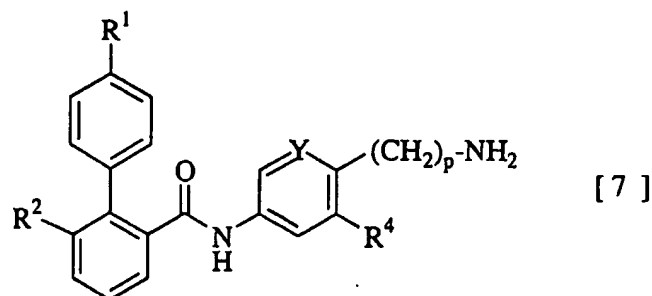
10 示される化合物、すなわち、一般式 [I-b]：



式中、記号は前記と同一意味を有する、

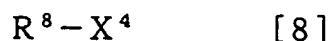
示されるビフェニルカルボキサミド化合物は、一般式 [7]：

15



式中、記号は前記と同一意味を有する、

示される化合物またはその塩と、一般式 [8]：



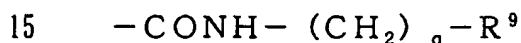
式中、 X^4 は脱離基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する、
で示される化合物またはその塩とを反応させることにより製造することができる。

- 5 本反応は、溶媒中、塩基の存在下または非存在下実施することができる。溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればよく、例えば、前記[C法]の化合物[5]と化合物[6]の反応で用いる溶媒として例示したものを、適宜用いることができる。また、塩基としても、例えば、前記[C法]で例示した塩基を、適宜用いることができる。
- 10 塩基の使用量は、化合物[7]又は[8]に対して1～20当量、好ましくは1～10当量とすることができる。

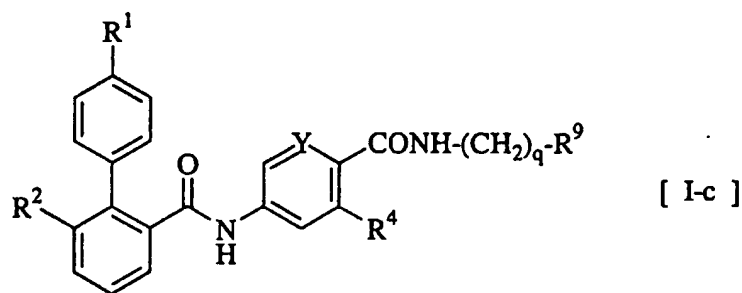
本反応は0～150℃、好ましくは0～80℃で実施することができる。

[E法]

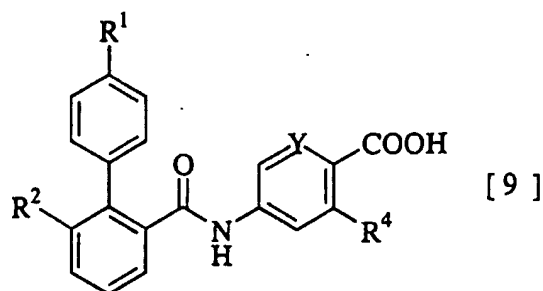
さらに、本発明の目的化合物のうち、一般式[I]において R^3 が、式：



式中、記号は前記と同一意味を有する、
で示される化合物、すなわち、一般式[I-c]：

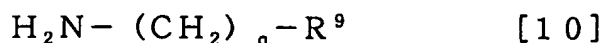


- 20 式中、記号は前記と同一意味を有する、
で示されるビフェニルカルボキサミド化合物は、一般式[9]：



式中、記号は前記と同一意味を有する、

で示されるカルボン酸化合物またはその塩と、一般式 [10] :



5 式中、記号は前記と同一意味を有する、

で示されるアミン化合物またはその塩とを反応させることにより製造することができる。

本反応は、溶媒中、縮合剤の存在下、活性化剤の存在下または非存在下、塩基の存在下または非存在下実施することができる。溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればよく、例えば、前記 [A法] の化合物 [1] と化合物 [2] の反応で用いる溶媒として例示したものを、適宜用いることができる。また、塩基または活性化剤としても、例えば、前記 [A法] で例示した塩基または活性化剤を、適宜用いることができる。

15 縮合剤の使用量は、化合物 [9] 又は [10] に対して1～10当量、好ましくは1～2当量とすることができる。活性化剤の使用量は、化合物 [9] 又は [10] に対して1～10当量、好ましくは1～2当量とすることができる。塩基の使用量は、化合物 [9] 又は [10] に対して1～10当量、好ましくは1～2当量とすることができる。

本反応は0～100℃、好ましくは0～50℃で実施することができる。

20 本発明の目的化合物 [I] は、上述の如くして得られる化合物の R^1 、 R^2 および／または R^3 上の置換基を、さらに所望の他の置換基へ変換することによっても製造することができる。このような置換基の変換方法は、目的とする置換基の種類に応じて適宜選択すればよいが、例えば (a法) ～ (b法) の如く実

施することができる。

(a 法：水酸基のアルキル化)

一般式 [I] における R^2 が低級アルコキシ基、低級アルコキシ低級アルコキシ基、またはモルホリニル低級アルコキシ基である目的化合物 [I] は、 R^2 が水
 5 酸基である対応化合物と、対応する置換低級アルキルハライド（例えば、2-モルホリノエチルクロリド）とを、塩基（例えば、炭酸カリウム）の存在下反応させることにより製造することができる。

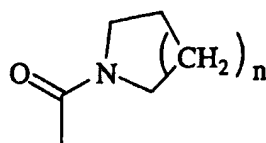
(b 法：カルボキシル基のアミド化)

一般式 [I] における R^1 が、式：



式中、記号は前記と同一意味を有する、

で示される基、または、式：



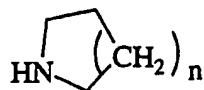
15 式中、記号は前記と同一意味を有する、

で示される基である目的化合物 [I] は、 R^1 がカルボキシル基である対応化合物 [I] と、式：



式中、記号は前記と同一意味を有する、

20 で示される化合物、または、式：



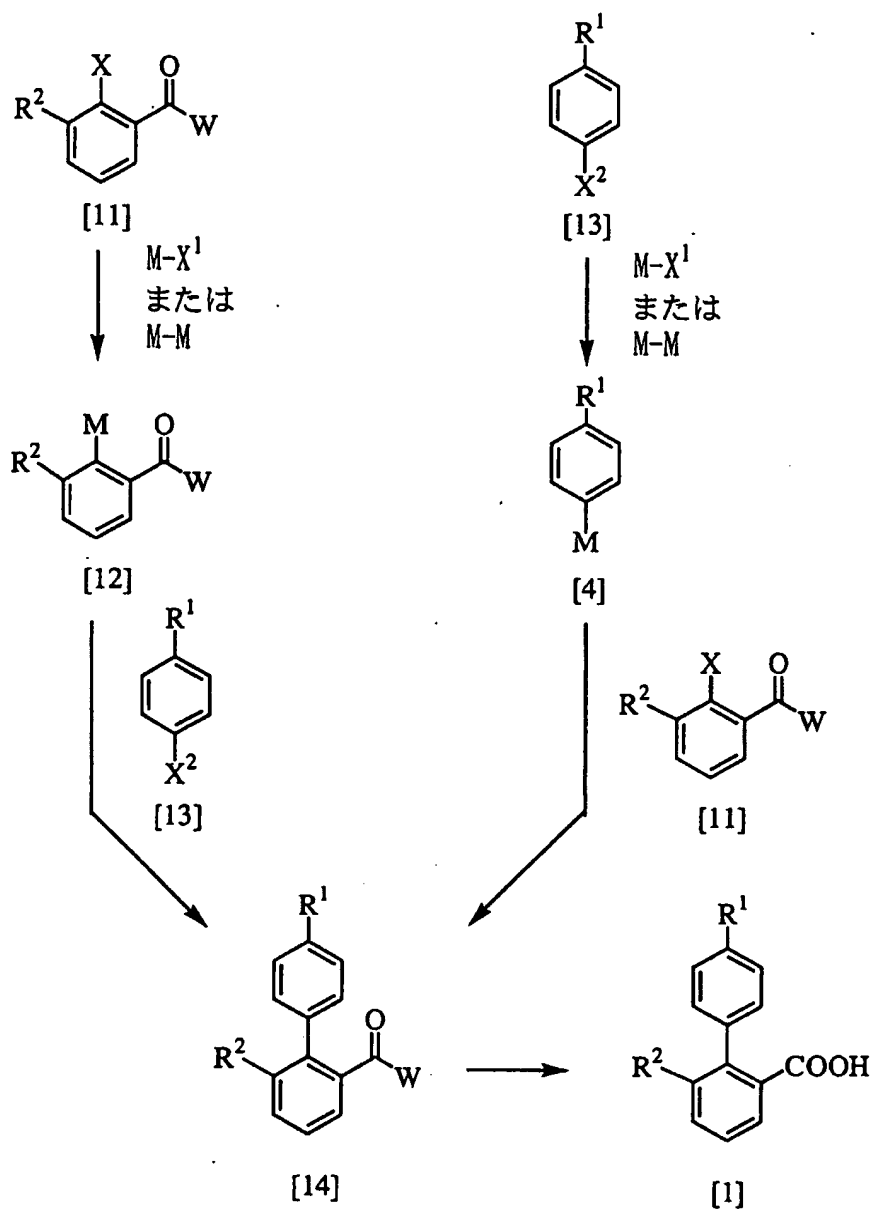
式中、記号は前記と同一意味を有する、

で示される化合物とを前記〔A法〕と同様にして反応させることにより製造することができる。

- 上述の〔A法〕～〔E法〕、あるいは（a法）および（b法）のごとくして得られる本発明の目的化合物〔I〕は、所望により、薬理的に許容しうる塩に
- 5 変換することもできる。薬理的に許容しうる塩への変換は、当業者に知られている慣用の方法に従って行えばよい。

＜原料化合物の製法＞

原料化合物〔1〕は、例えば、下記の方法に従って製造することができる。



式中、 X^1 は脱離基、 X^2 は水素原子、ハロゲン原子またはトリフルオロメタンスルホニルオキシ基、 W は低級アルコキシカルボニル基またはモノもしくはジ低級アルキルアミノ基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する。

- 5 化合物[11]から化合物[12]を製造する反応は、溶媒中、触媒の存在下、塩基の存在下または非存在下、添加剤の存在下または非存在下、式： $M-X^1$ または $M-M$ で示される化合物を反応させ、必要であれば、酸で処理するこ

とにより実施することができる。溶媒としては反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればよく、例えば、ジメトキシエタン、水、エタノール、トルエン、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、ジオキサン、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、またはこれらの混合溶媒等が挙げられる。触媒としては、例えば、酢酸パラジウム、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム、ビス（ジフェニルホスフィノフェロセン）ジクロロパラジウム、等が挙げられる。塩基としては、例えば、酢酸カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、トリエチルアミン等が挙げられる。添加剤としては、例えば、トリフェニルホスフィン、トリ-*o*-トルイルホスフィン、トリ-*n*-ブチルホスフィン、ジフェニルホスフィノフェロセン（*dppf*）、ジフェニルホスフィノブタン（*dppb*）、2, 6-*tert*-ブチル-4-クレゾール等が挙げられる。酸としては、例えば、塩酸、硫酸、塩化アンモニウム、クエン酸等が挙げられる。

また、本反応は溶媒中、塩基の存在下、添加剤の存在下または非存在下、式：
15 $M-X^1$ または $M-M$ で示される化合物を反応させ、必要であれば、酸で処理することにより実施することができる。溶媒としては反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればよく、例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン等が挙げられる。塩基としては、例えば、*n*-ブチルリチウム、*sec*-ブチルリチウム等が挙げられる。添加剤としては、例えば、
20 テトラメチルエチレンジアミン、ヘキサメチルホスホリクトリアミド等が挙げられる。酸としては、例えば、塩酸、硫酸、塩化アンモニウム、クエン酸等が挙げられる。

化合物 [12] と化合物 [13] から化合物 [14] を製造する反応は、溶媒中、触媒の存在下、塩基の存在下または非存在下、添加剤の存在下または非存在下実施することができる。溶媒としては反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればよく、例えば、ジメトキシエタン、水、エタノール、トルエン、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、または

これらの混合溶媒等が挙げられる。触媒としては、例えば、酢酸パラジウム、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム、ビストリフェニルホスフィンパラジウムジクロライド、ビス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム、ビスベンゾニトリルパラジウムジクロライド等が挙げられる。塩基としては、例え
5 ば、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、リン酸カリウム、トリエチルアミン等が挙げられる。添加剤としては、例えば、トリフェニルホスフィン、トリー n -ブチルホスフィン、トリー o -トルイルホスフィン、ジフェニルホスフィノフェロセン（d p p f）、ジフェニルホスフィノブタン（d p p b）、2, 6-ジ $t e r t$ -ブチル-4-クレゾール等が挙げられる。

10 式： $M-X^1$ で示される化合物の具体例としては、例えば、トリー n -ブチルスズクロライド、トリー n -ブチルスズトリフルオロメタンスルホネート、トリ低級アルコキシボラン等が挙げられる。

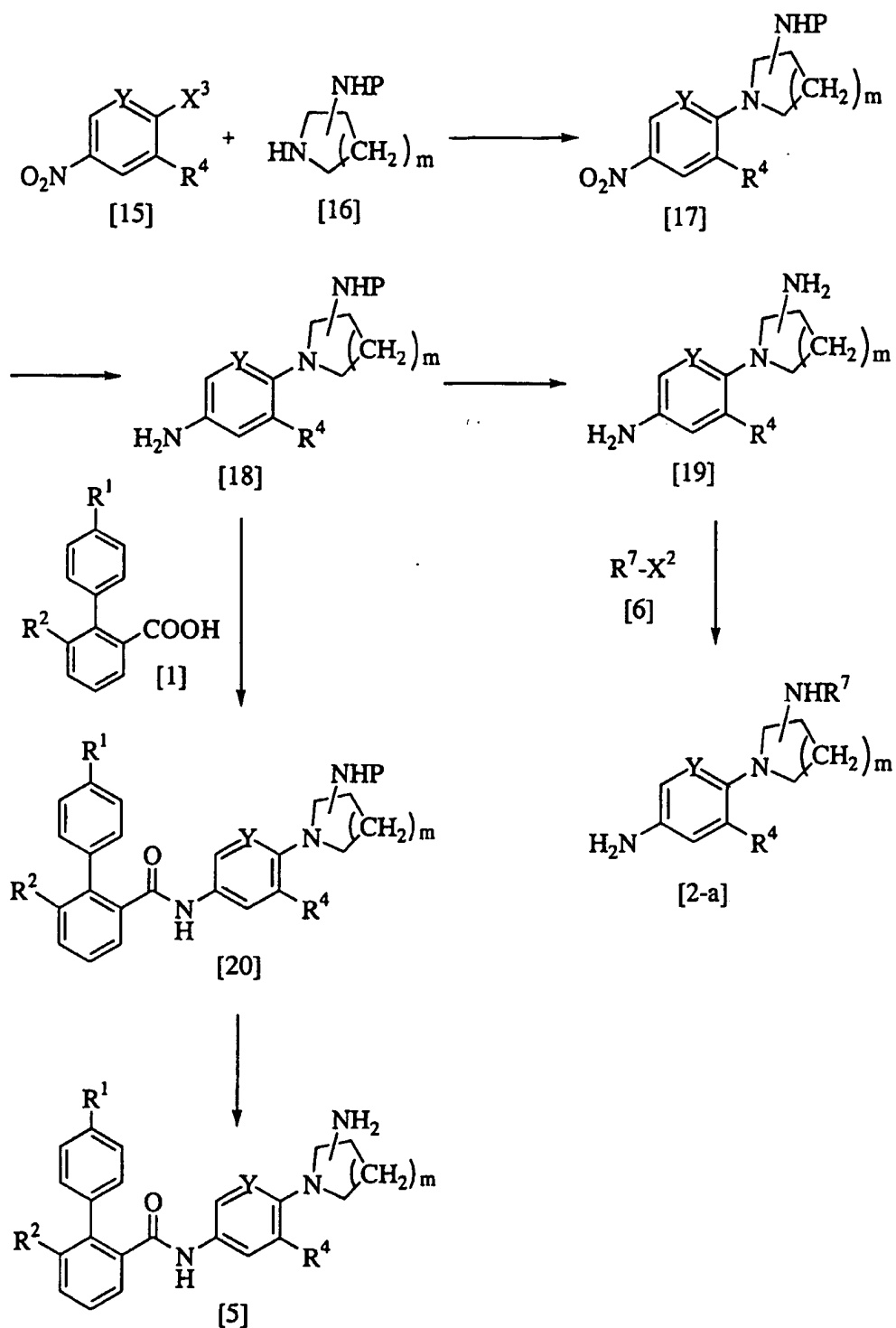
式： $M-M$ で示される化合物の具体例としては、例えば、ビスピナコレートジボロン、ビスカテコラートジボロン、ビストリ n -ブチルスズ等が挙げられ
15 る。

化合物〔1 3〕から化合物〔4〕を製造する反応は、上記化合物〔1 1〕から化合物〔1 2〕を製造する反応と同様にして実施することができる。

化合物〔4〕と化合物〔1 1〕から化合物〔1 4〕を製造する反応は、上記化合物〔1 2〕と化合物〔1 3〕から化合物〔1 4〕を製造する反応と同様に
20 して実施することができる。

化合物〔1 4〕から化合物〔1〕を製造する反応は、酸あるいは塩基で処理することにより実施することができる。酸としては、例えば、濃塩酸、硫酸等が挙げられる。塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化リチウム-過酸化水素等が挙げられる。

25 原料化合物〔2-a〕（A法において用いられる化合物〔2〕のうち、最終化合物〔I-a〕の製造に用いられる原料化合物）および〔5〕は、例えば、下記の方法に従って製造することができる。



式中、 X^3 はハロゲン原子、Pはアミノ基の保護基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する。

化合物〔15〕と化合物〔16〕から化合物〔17〕を製造する反応は、溶媒中、塩基の存在下または非存在下実施することができる。溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればよく、例えば、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド等が挙げられる。塩基としては、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等が挙げられる。

化合物〔17〕から化合物〔18〕を製造する反応は、慣用の還元反応条件下（例えば、パラジウム／炭素-水素、鉄-塩化アンモニウム）実施することができる。

10 化合物〔18〕と化合物〔1〕から化合物〔20〕を製造する反応は、前記〔A法〕と同様にして実施することができる。

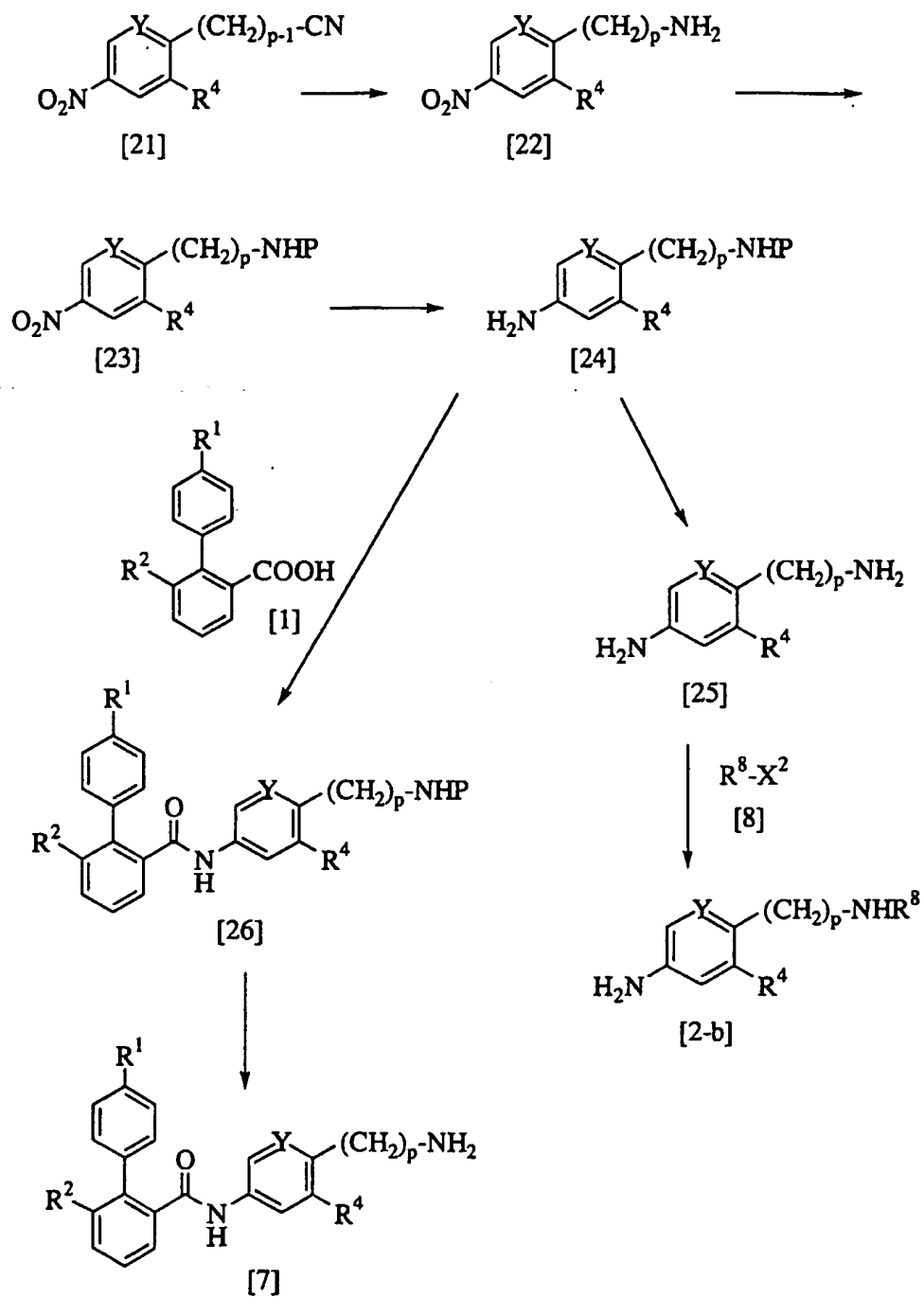
化合物〔20〕から化合物〔5〕を製造する反応は、慣用の保護されたアミノ基の脱保護剤（例えば、トリフルオロ酢酸、塩酸-ジオキサン溶液、ヨウ化トリメチルシラン、パラジウム／炭素-水素等、以下同じ）の存在下実施することができる。

化合物〔18〕から化合物〔19〕を製造する反応は、慣用の保護されたアミノ基の脱保護剤の存在下実施することができる。

化合物〔19〕と化合物〔6〕から化合物〔2-a〕を製造する反応は、前記〔C法〕と同様にして実施することができる。

20 アミノ基の保護基Pとしては、メトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基等の低級アルコキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基等が挙げられる。

原料化合物〔2-b〕（A法において用いられる化合物〔2〕のうち、最終化合物〔I-b〕の製造に用いられる原料化合物）および〔7〕は、例えば、下記の方法に従って製造することができる。



式中、記号は前記と同一意味を有する。

化合物 [21] から化合物 [22] を製造する反応は、慣用の還元剤（例えば、ボランジメチルスルフィド錯体）の存在下実施することができる。

化合物〔2 2〕から化合物〔2 3〕を製造する反応は、慣用のアミノ基の保護剤（例えば、ジ t e r t -ブチルジカーボネート）の存在下実施することができる。

化合物〔2 3〕から化合物〔2 4〕を製造する反応は、慣用の還元剤（例えば、パラジウム／炭素－水素）の存在下実施することができる。

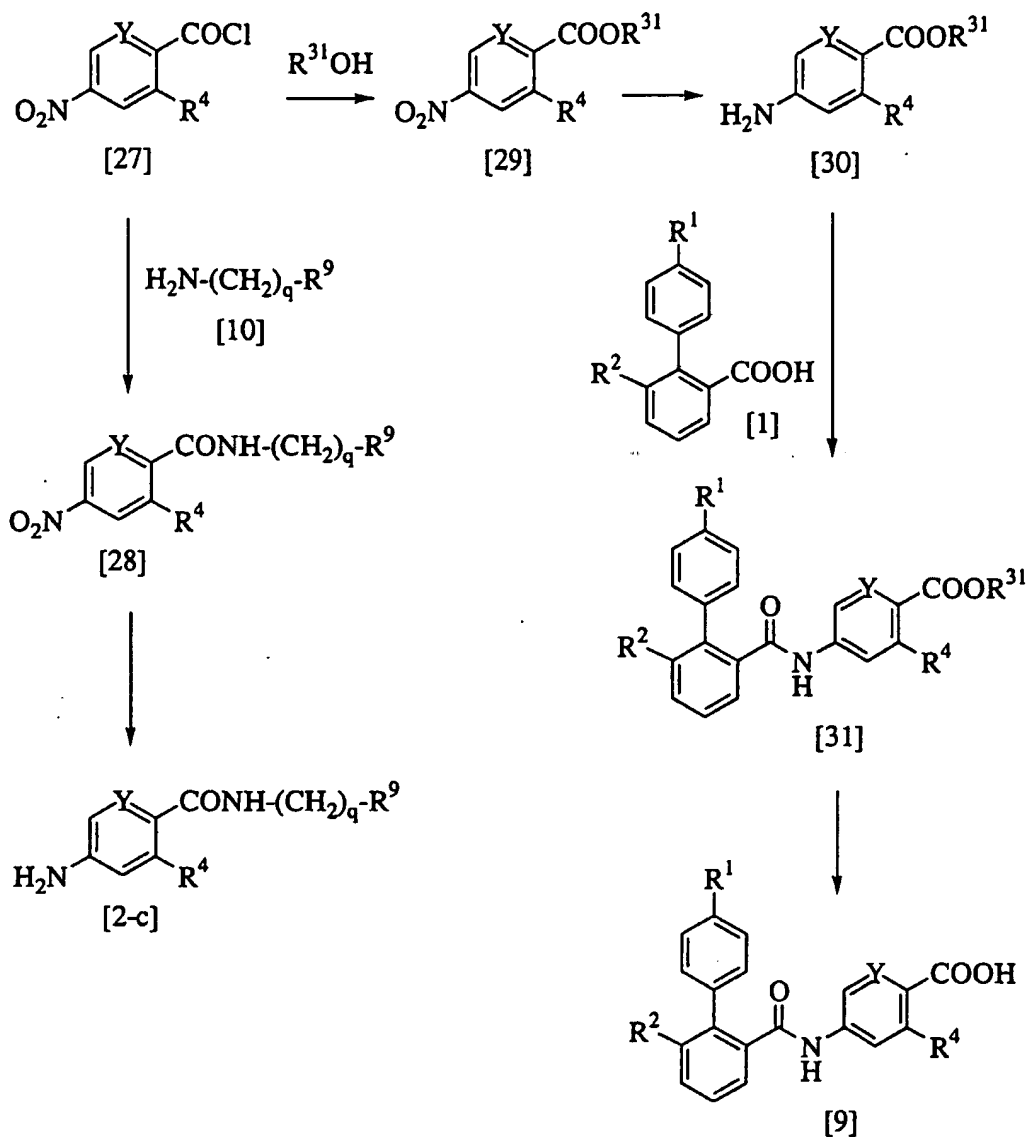
化合物〔2 4〕と化合物〔1〕から化合物〔2 6〕を製造する反応は、前記〔A法〕と同様にして実施することができる。

化合物〔2 6〕から化合物〔7〕を製造する反応は、慣用の保護されたアミノ基の脱保護剤の存在下実施することができる。

10 化合物〔2 4〕から化合物〔2 5〕を製造する反応は、慣用の保護されたアミノ基の脱保護剤の存在下実施することができる。

化合物〔2 5〕と化合物〔8〕から化合物〔2－b〕を製造する反応は、前記〔C法〕と同様にして実施することができる。

原料化合物〔2－c〕（A法において用いられる化合物〔2〕のうち、最終化
15 合物〔I－c〕の製造に用いられる原料化合物）および〔9〕は、例えば、下記の方法に従って製造することができる。



式中、 R^{31} は低級アルキル基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する。

- 化合物 [27] と化合物 [10] から化合物 [28] を製造する反応は、溶媒の存在下または非存在下、塩基の存在下実施することができる。溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればよく、例えば、塩化メチレン、テトラヒドロフラン等が挙げられる。塩基としては、例えば、ピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等が挙げられる。
- 5

化合物 [28] から化合物 [2-c] を製造する反応は、慣用の還元剤（例

例えば、パラジウム／炭素－水素)の存在下実施することができる。

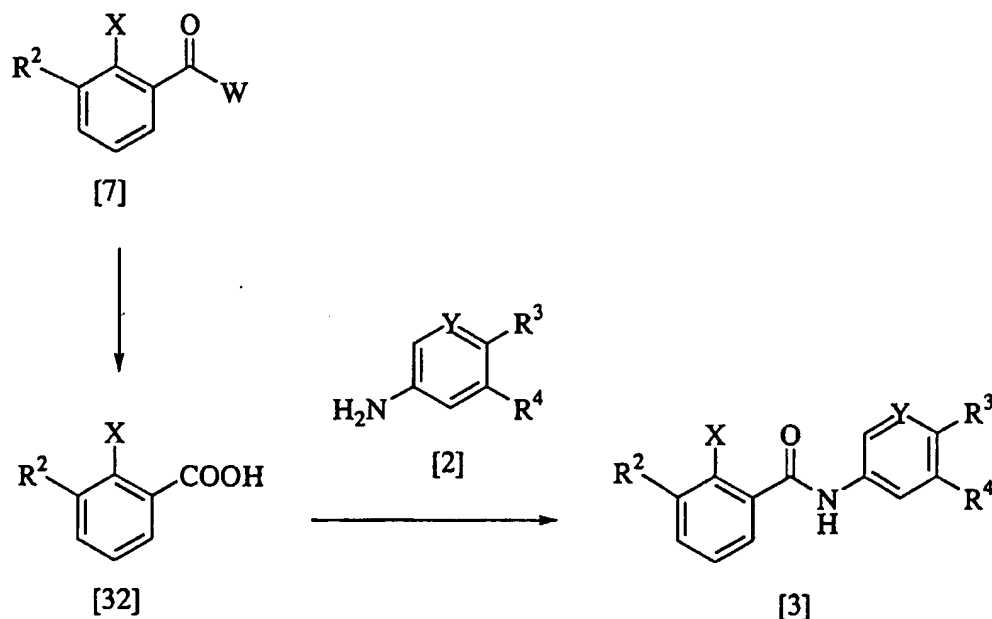
化合物[27]から化合物[29]を製造する反応は、低級アルコール(R^3 ¹OH)の存在下実施することができる。

化合物[29]から化合物[30]を製造する反応は、慣用の還元剤(例えば、パラジウム／炭素－水素、鉄－塩化アンモニウム)の存在下実施することができる。

化合物[30]と化合物[1]から化合物[31]を製造する反応は、前記[A法]と同様にして実施することができる。

化合物[31]から化合物[9]を製造する反応は、慣用の加水分解反応条件下(例えば、水酸化ナトリウム－水)で実施することができる。

原料化合物[3]は、例えば、下記の方法に従って製造することができる。



式中、記号は前記と同一意味を有する。

化合物[7]から化合物[32]を製造する反応は、慣用の加水分解反応条件下(例えば、水酸化ナトリウム－水)で実施することができる。

化合物[32]と化合物[2]から化合物[3]を製造する反応は、前記[A法]と同様にして実施することができる。

上記目的化合物 [I]、[I-a]、[I-b] または [I-c] を製造するにあたり、各中間体化合物は化学反応に示しているものだけでなく、反応に関与しなければ、その塩またはその反応性誘導体も、適宜用いることができる。該塩としては、例えば、ナトリウム、カリウム、リチウム、カルシウム、マグ

5 ネシウム等の金属塩、ピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基との塩、塩酸、硫酸、硝酸、臭化水素酸、リン酸等の無機酸との塩、酢酸、シュウ酸、クエン酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、マロン酸、クエン酸、ギ酸、フマル酸、マレイン酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、トリフルオロ酢酸等の有機酸との塩が挙げられる。

- 10 さらに、本発明の目的化合物および原料化合物の製造に際し、原料化合物ないし各中間体が官能基を有する場合、上記で示した以外にも合成化学の常法により各官能基に適切な保護基を導入し、また、必要が無くなればそれらの保護基を適宜除去してもよい。

- なお、本発明において、アルキル基としては、炭素数 1～16 の直鎖状または分岐鎖状のものが挙げられ、とりわけ炭素数 1～10 のものが挙げられる。
- 15 低級アルキル基または低級アルコキシ基とは、炭素数 1～6 の直鎖状または分岐鎖状のものが挙げられ、とりわけ炭素数 1～4 のものが挙げられる。また、低級アルカノイル基とは、炭素数 2～7、とりわけ炭素数 2～5 の直鎖状または分岐鎖状のものが挙げられ、シクロアルキル基とは、炭素数 3～20、とり
- 20 わけ炭素数 3～12 のものが挙げられる。シクロ低級アルキル基とは、炭素数 3～8、とりわけ炭素数 3～6 のものが挙げられる。アルケニル基とは、炭素数 2～16、とりわけ炭素数 2～10 の直鎖状または分岐鎖状のものが挙げられ、低級アルケニル基とは、炭素数 2～8、とりわけ炭素数 2～4 のものが挙げられる。アルキレン基とは、炭素数 1～16、とりわけ炭素数 1～10 の直
- 25 鎖状または分岐鎖状のものが挙げられ、低級アルキレン基とは、炭素数 1～8、とりわけ炭素数 1～6 の直鎖状または分岐鎖状のものが挙げられる。さらに、ハロゲン原子としては、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素が挙げられる。

実施例

上記例示の各方法で合成される本発明の目的化合物 [I] の具体例 (実施例) を下記に示すが、これにより本発明が限定されるものではない。

実施例 1

- 5 (1) 2-(4-トリフルオロメチルフェニル)安息香酸 1.59 g の塩化メチレン (30 ml) 溶液に、オギザリルクロライド 1.05 ml、ジメチルホルムアミド 4 滴を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣にトルエンを加え不溶物をデカンテーションにより除いた後、濃縮する操作を 2 回繰り返した。
- 10 2-(4-トリフルオロメチルフェニル)安息香酸クロライド 1.73 g を淡黄色油状物質として得た。
- (2) 1-(4-アミノフェニル)-3-メトキシカルボニルアミノピロリジン (参考例 1 (2) で得られる化合物) 785 mg、上記 (1) で得られる化合物 1.04 g およびトリエチルアミン 0.51 g の塩化メチレン (20 ml) 溶液を、室温で 1 時間攪拌した。反応液に 10% 炭酸カリウム水溶液を加え、
- 15 酢酸エチルで抽出した。有機層を、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (展開溶媒; クロロホルム-メタノール = 40 : 1) で精製した後、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルの混合溶液で再結晶することにより、1-(4-(2-(4-トリフルオロメチルフェニル)ベンゾイルアミノ)フェニル)-3-メ
- 20 トキシカルボニルアミノピロリジン 1.46 g を無色プリズム晶として得た。
- M. p. (融点) 146-148°C

実施例 2

- 1-(4-アミノフェニル)-3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ピロリジン (参考例 2 で得られる化合物) 333 mg、2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-3-メトキシカルボニル安息香酸 (参考例 14 (1) で得られる化合物) 426 mg および 4-ジメチルアミノピリジン 163 mg の塩化メチレン (6 ml) 溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カ
- 25

ルボジイミド・塩酸塩 252 mg を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；クロロホルム：メタノール＝50：1）で精製することにより、
5 1-（4-（2-（4-トリフルオロメチルフェニル）-3-メトキシカルボニルベンゾイルアミノ）フェニル）-3-（tert-ブトキシカルボニルアミノ）ピロリジン 635 mg を泡状物として得た。

MS (APCI) m/z : 584 (M+H), IR (Nujol) cm^{-1} : 1689, 1648, 1617.

10 実施例 3

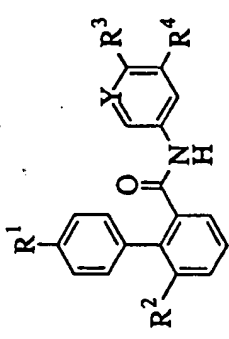



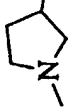
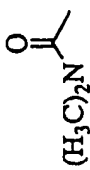


N-（2-（2-ピリジル）エチル）-2-クロロ-4-アミノ安息香酸アミド（参考例 9（2）で得られる化合物）97 mg および 2-（4-トリフルオロメチルフェニル）-3-メトキシカルボニル安息香酸（参考例 14（1）で得られる化合物）110 mg のピリジン（0.5 ml）溶液に、氷冷下、塩化ホスホリル 36 μl を加え同温で 3 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；n-ヘキサン：酢酸エチル＝3：7→0：1）で精製し、tert-ブチルアルコールより凍結乾燥することにより、N-（2-（2-ピリジル）エチル）-2-クロロ-4-（2-（4-
20 トリフルオロメチルフェニル）-3-メトキシカルボニルベンゾイルアミノ）安息香酸アミド 96 mg を無色粉末として得た。

MS (APCI) m/z : 582 (M+H), IR (Nujol) cm^{-1} : 1729.

実施例 4-23

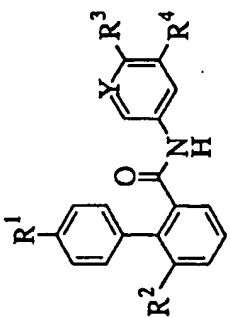

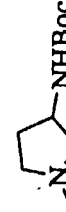






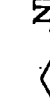


25 対応原料化合物を実施例 1、2 または 3 と同様に処理することにより、第 1 表記載の化合物を得た。

第1表

<div></div>						
実施例 番号	R ¹	R ²	Y	R ³	R ⁴	物理恒数等
4	CF_3	$\text{CH}_3\text{O}-$	$=\text{CH}-$		H	泡状物 MS (APCI) : 556 (M+H) IR (Nujol) : 1690, 1651
5	CF_3		$=\text{CH}-$		H	泡状物 MS (APCI) : 655 (M+H) IR (Nujol) : 1692, 1651
6	CF_3	$\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$	$=\text{CH}-$		H	泡状物 MS (APCI) : 600 (M+H) IR (Nujol) : 1691, 1650
7	CF_3		$=\text{CH}-$		H	泡状物 MS (APCI) : 597 (M+H) IR (Nujol) : 1693, 1619
8	CF_3	H-	$=\text{N}-$		H	泡状物 MS (APCI) : 527 (M+H) IR (Nujol) : 1685, 1653

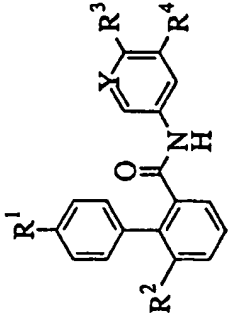
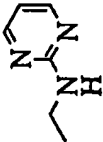
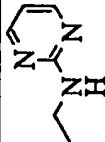
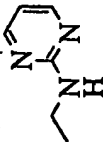

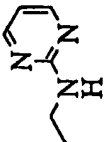
Boc : tert-ブトキシカルボニル基

第1表 (続き)

						
実施例 番号	R ¹	R ²	Y	R ³	R ⁴	物理恒数等
9		H-	=CH-		H	泡状物 MS (APCI) : 529 (M+H) IR (Nujol) : 1690, 1620
10		H-	=CH-		H	M. p. 151.5-152.5°C
11		CH ₃ O-	=CH-		H	M. p. 110-113°C
12			=CH-		H	M. p. 190-192°C
13		CH ₃ OOC-	=CH-		H	泡状物 MS (APCI) : 560 (M+NH ₄) IR (Nujol) : 1721, 1689

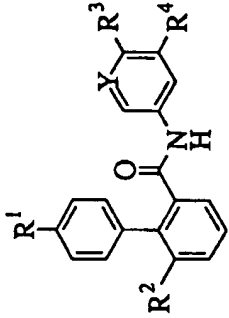
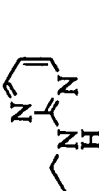
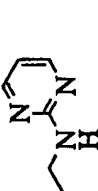
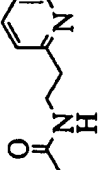
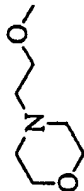
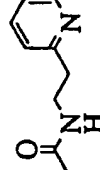
Boc : tert-ブトキシカルボニル基

第1表 (続き)

						
実施例 番号	R ¹	R ²	Y	R ³	R ⁴	物理恒数等
14	CF_3	H—	=CH—	—NH—Boc	H	M. p. 145–146°C
15	CF_3	H—	=CH—		H	M. p. 202. 5–203. 5°C
16	CF_3	$\text{CH}_3\text{OOC—}$	=CH—		H	M. p. 185–186°C
17	CF_3	$\text{CH}_3\text{O—CH}_2\text{—O—}$	=CH—		H	M. p. 151–152°C
18	CF_3		=CH—		H	M. p. 169–170°C

Boc : tert-ブトキシカルボニル基

第1表 (続き)

						
実施例 番号	R ¹	R ²	Y	R ³	R ⁴	物理恒数等
19	CF_3	$\text{CH}_3\text{O}-$	$=\text{CH}-$		H	M. p. 197-199°C
20	CF_3	$\text{NC}-$	$=\text{CH}-$		H	M. p. 248-249. 5°C
21	CF_3	H-	$=\text{CH}-$	$-\text{COOCH}_3$	Cl	泡状物 MS (APCI) : 434 (M+H) IR (Nujol) : 1729, 1713
22	CF_3	$\text{CH}_3\text{OOC}-$	$=\text{CH}-$		Cl	泡状物 MS (APCI) : 582 (M+H) IR (Nujol) : 1729
23	CF_3		$=\text{CH}-$		Cl	泡状物 MS (APCI) : 653 (M+H) IR (Nujol) : 1644

Boc : tert-ブトキシカルボニル基

実施例 2 4

1 - (4 - (2 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) ベンゾイルアミノ) フェニル) - 3 - メトキシカルボニルアミノピロリジン (実施例 1 で得られる化合物) 1. 3 3 g およびヨウ化トリメチルシラン 2. 5 m l のアセトニトリル (1 5 m l) 溶液を、室温で 5 時間攪拌した。反応液に 1 0 % 炭酸カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を、1 0 % チオ硫酸ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルの混合溶液で結晶化することにより、1 - (4 - (2 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) ベンゾイルアミノ) フェニル) - 3 - アミノピロリジン 1. 0 3 g を無色プリズム晶として得た。

M p. 2 1 0 - 2 1 2 °C

実施例 2 5

1 - (4 - (2 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) - 3 - メトキシカルボニルベンゾイルアミノ) フェニル) - 3 - (tert - ブトキシカルボニル) アミノピロリジン (実施例 2 で得られる化合物) 6 2 5 m g の塩化メチレン (1 0 m l) 溶液に氷冷下、トリフルオロ酢酸 (5 m l) を滴下し、室温で 3 時間半攪拌した。反応液を濃縮後、希アンモニア水を加えて液性を塩基性とした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (富士シリシア製) (展開溶媒; クロロホルム-メタノール = 5 0 : 1) で精製することにより、1 - (4 - (2 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) - 3 - メトキシカルボニルベンゾイルアミノ) フェニル) - 3 - アミノピロリジン 3 8 7 m g を淡黄色粉末として得た。

MS (APCI) m/z : 4 8 4 (M+H) , IR (Nujol) cm⁻¹ : 1 7 2 9 , 1 6 3 0 , 1 6 1 7 .

実施例 2 6

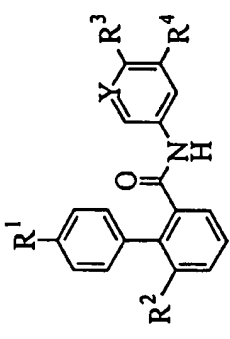

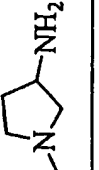

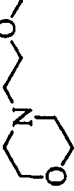
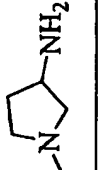

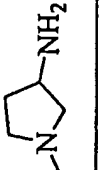

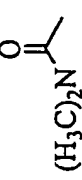
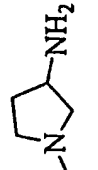

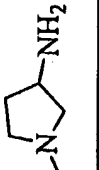
tert-ブチル 4-(2-(4-トリフルオロメチルフェニル)ベンゾイルアミノ)ベンジルカルバメート 3.83 g の 12% 塩酸-ジオキサン (40 ml) 溶液を、室温で終夜攪拌した。反応液をジエチルエーテルで希釈し、析出する結晶をろ取することにより、4-(2-(4-トリフルオロメチルフェニル)ベンゾイルアミノ)ベンジルアミン・塩酸塩 3.22 g を淡黄色針状晶として得た。

M. p. 212-214℃

実施例 27-35

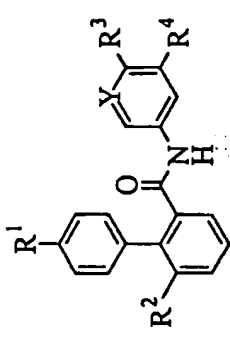
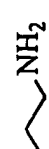
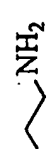
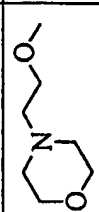
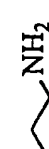
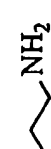
対応原料化合物を実施例 25 または 26 と同様に処理することにより、第 2 表記載の化合物を得た。

第2表

<div></div>						
実施例 番号	R ¹	R ²	Y	R ³	R ⁴	物理恒数等
27		CH ₃ O-	=CH-		H	カラメル状物 MS (APCI) : 456 (M+H) IR (Nujol) : 1647
28			=CH-		H	粉末 MS (APCI) : 555 (M+H) IR (Nujol) : 1657
29		CH ₃ OCH ₂ CH ₂ O-	=CH-		H	カラメル状物 MS (APCI) : 500 (M+H) IR (Nujol) : 1648
30			=CH-		H	泡状物 MS (APCI) : 497 (M+H) IR (Nujol) : 1737, 1617
31		H-	=N-		H	泡状物

Boc : tert-ブトキシカルボニル基

第2表 (続き)

実施例 番号						
	R ¹	R ²	Y	R ³	R ⁴	物理恒数等
	CF ₃	H-	=CH-		H	泡状物 MS (APCI) : 385 (M+H) IR (Nujol) : 3230
	CF ₃	CH ₃ O-	=CH-		H	カラメル状物
	CF ₃		=CH-		H	粉末
	CF ₃	CH ₃ OOC-	=CH-		H	カラメル状物

実施例 3 6

1 - (4 - (2 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) ベンゾイルアミノ) フェ
ニル) - 3 - アミノピロリジン (実施例 2 4 で得られる化合物) 1 4 9 m g、2
- プロモピリミジン 2 0 0 m g および トリエチルアミン 2 5 4 m g のエタノール
5 (3 m l) 溶液を、6 時間加熱還流した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出
した。有機層を、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶
媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (展開溶媒 ; クロロホルム -
メタノール = 1 0 0 : 1 → 4 0 : 1) で精製した後、ジイソプロピルエーテルで
再結晶することにより、1 - (4 - (2 - (4 - トリフルオロメチルフェニル)
10 ベンゾイルアミノ) フェニル) - 3 - (2 - ピリミジニル) アミノピロリジン 6
3 m g を無色針状晶として得た。

M. p. 1 9 4 - 1 9 6 °C

実施例 3 7

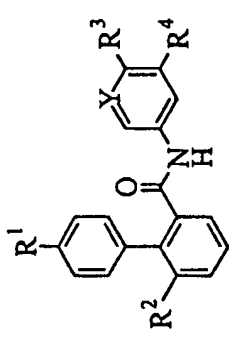
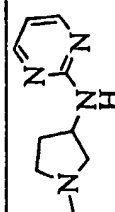
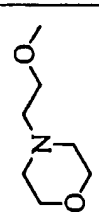
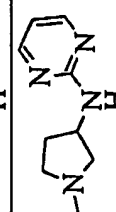
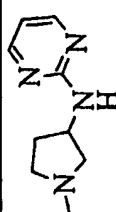
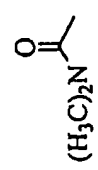
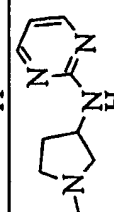
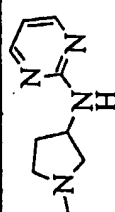
1 - (4 - (2 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) - 3 - メトキシカルボニ
15 ルベンゾイルアミノ) フェニル) - 3 - アミノピロリジン (実施例 2 5 で得られ
る化合物) 1 4 7 m g、2 - プロモピリミジン 1 4 4 m g およびジイソプロピル
エチルアミン 0. 2 6 2 m l のエタノール (3 m l) 溶液を、2 4 時間加熱還流
した。反応液を冷却後、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (展
開溶媒 ; クロロホルム - メタノール = 1 0 0 : 0 → 9 7 : 3) で精製した後、酢
20 酸エチル - ジイソプロピルエーテルの混合溶液で再結晶することにより、1 - (4
- (2 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) - 3 - メトキシカルボニルベンゾ
イルアミノ) フェニル) - 3 - (2 - ピリミジニル) アミノピロリジン 1 1 9 m
g を無色結晶として得た。

M. p. 1 4 0 - 1 4 2 °C

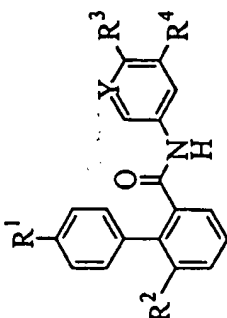

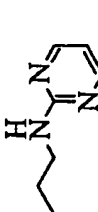

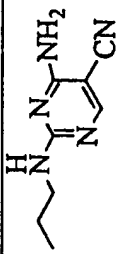

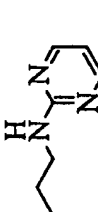


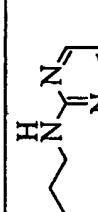

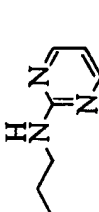
25 実施例 3 8 - 4 9

対応原料化合物を実施例 3 6 または 3 7 と同様に処理することにより、第 3 表記
載の化合物を得た。

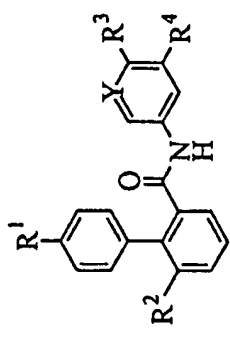
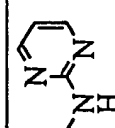
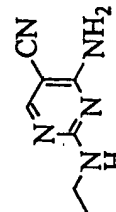
第3表

						
実施例 番号	R ¹	R ²	Y	R ³	R ⁴	物理恒数等
38	CF ₃	CH ₃ O-	=CH-		H	M. p. 183-186°C
39	CF ₃		=CH-		H	M. p. 173-177°C
40	CF ₃	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ O-	=CH-		H	M. p. 151.5-154°C
41		H-	=CH-		H	M. p. 188.0-190.5°C
42	CF ₃	H-	=N-		H	M. p. 175-178°C

第3表 (続き)

						
実施例 番号	R ¹	R ²	Y	R ³	R ⁴	物理恒数等
43		H—	=CH—		H	M. p. 149-150°C
44		H—	=CH—		H	M. p. 226. 5-228. 5°C
45		CH ₃ O—	=CH—		H	泡状物 MS (APCI) : 493 (M+H) IR (Nujol) : 1651, 1589
46			=CH—		H	M. p. 150-151°C
47		CH ₃ OOC—	=CH—		H	M. p. 123. 5-124. 5°C

第 3 表 (続き)

<div></div>						
実施例 番号	R¹	R²	Y	R³	R⁴	物理恒数等
48	CF ₃	H-	=CH-		H	(実施例 15 と同じ)
49	CF ₃	H-	=CH-		H	M. p. 200-202°C

実施例 50

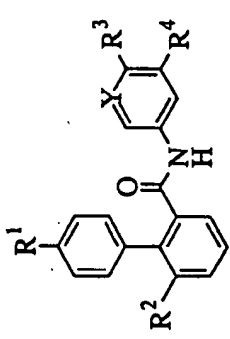
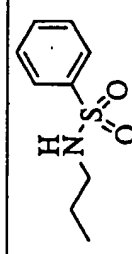
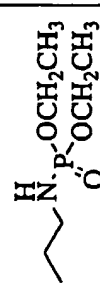
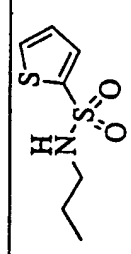
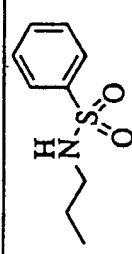
- 1- (4- (2- (4-トリフルオロメチルフェニル) ベンゾイルアミノ) フェニル) -3-アミノピロリジン (実施例 24 で得られる化合物) 120 mg の 10%炭酸カリウム水溶液 (3 ml) -酢酸エチル (2 ml) -テトラヒドロフラン (2 ml) 混合溶液に、攪拌下、塩化ベンゼンスルホン 0.04 ml を滴下し、室温で 2 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を、10%炭酸カリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (展開溶媒; クロロホルム-メタノール=50:1) で精製した後、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルの混合溶液で再結晶することにより、1- (4- (2- (4-トリフルオロメチルフェニル) ベンゾイルアミノ) フェニル) -3- (ベンゼンスルホンアミノ) ピロリジン 136 mg を無色針状晶として得た。

M. p. 196-198°C

実施例 51-56

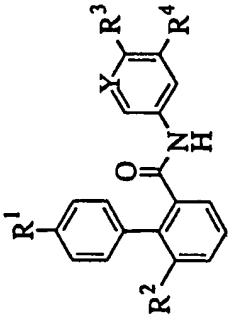

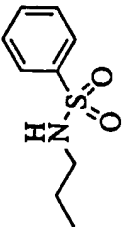
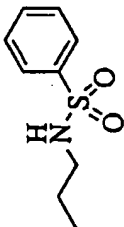
- 15 対応原料化合物を実施例 50 と同様に処理することにより、第 4 表記載の化合物を得た。

第4表

						
実施例 番号	R ¹	R ²	Y	R ³	R ⁴	物理恒数等
51	CF ₃	H—	=CH—		H	M. p. 163.5-164.0°C
52	CF ₃	H—	=CH—		H	M. p. 148-149°C
53	CF ₃	H—	=CH—		H	M. p. 138.5-139.5°C
54	CF ₃	CH ₃ O—	=CH—		H	M. p. 177.5-178.5°C

Boc: tert-ブトキシカルボニル基

第4表 (続き)

						
実施例 番号	R ¹	R ²	Y	R ³	R ⁴	物理恒数等
55	CF ₃		=CH-		H	泡状物 MS (APCI) : 654 (M+H) IR (Nujol) : 1654, 1598
56	CF ₃	CH ₃ OOC-	=CH-		H	M. p. 166. 5-167. 5°C

実施例 57

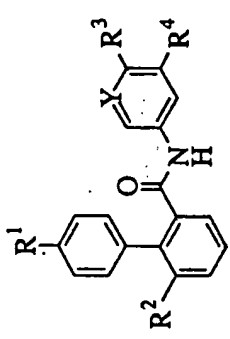
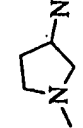
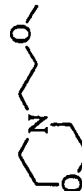
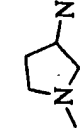
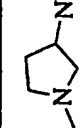
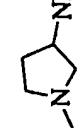
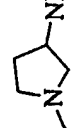
1- (4- (2- (4-トリフルオロメチルフェニル) -3-メトキシカルボニルベンゾイルアミノ) フェニル) -3-アミノピロリジン (実施例 25 で得られる化合物) 150 mg および炭酸カリウム 124 mg の酢酸エチル 3 ml - 水 3 ml の混合溶液に、クロロ炭酸メチル 0.0348 ml を攪拌しながら滴下し、
5 室温で 1 時間攪拌した。反応液を分液後、有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; クロロホルム: メタノール = 97:3) で精製し、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルの混合溶液で再結晶することにより、1- (4- (2-
10 - (4-トリフルオロメチルフェニル) -3-メトキシカルボニルベンゾイルアミノ) フェニル) -3- (メトキシカルボニルアミノ) ピロリジン 137 mg を無色結晶として得た。

M. p. 196 - 199°C

実施例 58-62

15 対応原料化合物を実施例 57 と同様に処理することにより、第 5 表記載の化合物を得た。

第5表

実施例 番号						物理恒数等
	R ¹	R ²	Y	R ³	R ⁴	
	CF_3	$\text{CH}_3\text{O}-$	$=\text{CH}-$		H	M. p. 187-188°C
	CF_3		$=\text{CH}-$		H	M. p. 158-159°C
	CF_3	$\text{CH}_3\text{O}-\text{CH}_2\text{O}-$	$=\text{CH}-$		H	M. p. 118-121°C
	CF_3	$(\text{H}_3\text{C})_2\text{N}-\text{C}(=\text{O})-$	$=\text{CH}-$		H	粉末 MS (APCI) : 555 (M+H) IR (Nujol) : 1702, 1619
62	CF_3	H-	$=\text{N}-$		H	カラメル状物 MS (APCI) : 485 (M+H) IR (Nujol) : 1701, 1649

実施例 6 3

(1) 2-クロロ-4-(2-(4-トリフルオロメチルフェニル)ベンゾイルアミノ)安息香酸メチル(実施例 2 1 で得られる化合物) 9 0 3 mg のメタノール(3 ml) - テトラヒドロフラン(6 ml) 混合懸濁液に、4 M 水酸化ナトリウム水溶液(1 ml) を加え、5 0 °C で 4 時間攪拌した。反応液に 1 0 % 塩酸を加え pH を 1 ~ 2 に調整し、酢酸エチルで抽出した。水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を留去した。残渣をジイソプロピルエーテルおよび n-ヘキサンの混合溶媒で粉末化することにより、2-クロロ-4-(2-(4-トリフルオロメチルフェニル)ベンゾイルアミノ)安息香酸 7 4 3 mg を
5
10 無色粉末として得た。

MS (ESI) m/z : 4 1 8 (M-H), IR (Nujol) cm⁻¹ : 1 7 2 6, 1 6 5 8.

(2) 上記(1) で得られる化合物 1 4 6 mg、2-(2-ピリジル)エチルアミン 4 9 mg および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 4 7 mg の塩化メチレン(3 ml) 溶液に、氷冷下、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド・塩酸塩 7 9 mg を加え、室温で 4 時間攪拌した。反応液に希アンモニア水を加え、酢酸エチルで抽出した。水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒; n-ヘキサン: 酢酸エチル =
15 1 : 1 → 0 : 1) で精製し、tert-ブチルアルコールより凍結乾燥することにより、N-(2-(2-ピリジル)エチル)-2-クロロ-4-(2-(4-トリフルオロメチルフェニル)ベンゾイルアミノ)安息香酸アミド 1 4 9 mg を
20 無色粉末として得た。

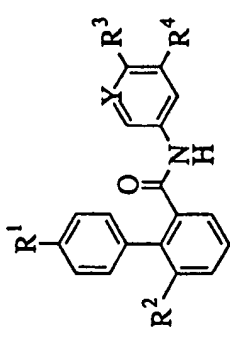
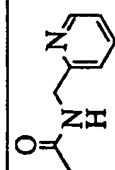
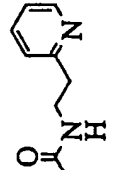
MS (APCI) m/z : 5 2 4 (M+H), IR (Nujol) cm⁻¹ : 1 6 4 6.
25

実施例 6 4 - 6 5

対応原料化合物を実施例 6 3 と同様に処理することにより、第 6 表記載の化合物

を得た。

第 6 表

<div></div>						
実施例 番号	R ¹	R ²	Y	R ³	R ⁴	物理恒数等
64	CF_3	H-	=CH-		Cl	M. p. 204-206°C
65	CF_3	H-	=CH-		F	M. p. 154-155°C

参考例 1

(1) p-フルオロニトロベンゼン 705 mg、3-メトキシカルボニルアミノピロリジン・塩酸塩 1.44 g および トリエチルアミン 2 ml の 1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン (10 ml) 溶液を、100℃で1時間加熱撹拌した。

- 5 反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルの混合溶液で再結晶することにより、1-(4-ニトロフェニル)-3-メトキシカルボニルアミノピロリジン 1.16 g を黄色針状晶として得た。
M. p. 173-174℃

- 10 (2) 上記(1)で得られる化合物 1.09 g および 10%パラジウム-炭素 300 mg をテトラヒドロフラン (25 ml) -メタノール (25 ml) の混合溶液に懸濁し、水素雰囲気下、室温、常圧で2時間撹拌した。触媒をろ去し、ろ液を濃縮後、残渣を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルの混合溶液で結晶化することにより、1-(4-アミノフェニル)-3-メトキシカルボニルアミノピロリジン 903 mg を、無色プリズム晶として得た。

M. p. 149-151℃

参考例 2

- (1) p-フルオロニトロベンゼンおよび 3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノピロリジンを、参考例 1 (1) と同様に処理することにより、1-(4-ニトロフェニル)-3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノピロリジンを黄色針状晶として得た。

M. p. 166-167℃

- (2) 上記(1)で得られる化合物を参考例 1 (2) と同様に処理することにより、1-(4-アミノフェニル)-3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノピロリジンを淡紫色粉末として得た。

M. p. 87-88℃

参考例 3

- (1) 2-クロロ-5-ニトロピリジンおよび 3-(tert-ブトキシカルボ

ニル) アミノピロリジンを参考例 1 (1) と同様に処理することにより、1-(2-(5-ニトロピリジル))-3-(tert-ブトキシカルボニル) アミノピロリジンを黄色結晶として得た。

M. p. 160-161. 5℃

- 5 (2) 上記 (1) で得られる化合物を参考例 1 (2) と同様に処理することにより、1-(2-(5-アミノピリジル))-3-(tert-ブトキシカルボニル) アミノピロリジンを得た。

参考例 4

- (1) 4-ニトロフェニルアセトニトリル 4.98 g のテトラヒドロフラン (100 ml) 溶液に氷冷下、ボランジメチルスルフィド錯体 (15.5 ml) を加え、1 時間加熱還流した。反応液を冷却後、反応液にメタノールを加え 30 分攪拌した。反応液に 20% 塩酸メタノール溶液を加えた後溶媒を留去した。得られた残渣および炭酸水素ナトリウム 7.74 g の水 (45 ml) - ジオキサン (45 ml) 混合溶液に氷冷下、ジ炭酸ジ tert-ブチル 7.37 g のジオキサン (15 ml) 溶液を加え 22 時間攪拌した。途中 4 時間後に、ジ炭酸ジ tert-ブチル 1.34 g を追加した。反応液からジオキサンを留去した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を、10% クエン酸水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去した後残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル = 3:1 → 2:1) で精製することにより、tert-ブチル 4-ニトロフェネチルカルバメート 3.90 g を無色固体として得た。
- 15
- 20

M. p. 90-92. 5℃

(2) 上記 (1) で得られる化合物を参考例 1 (2) と同様に処理することにより tert-ブチル 4-アミノフェネチルカルバメートを得た。

- 25 M. p. 68.5-70℃

参考例 5

(1) 4-ニトロベンジルアミン・塩酸塩 10 g を、テトラヒドロフラン (20

ml) -メタノール (20 ml) 混合溶液に懸濁し、氷冷下、炭酸水素ナトリウム 8 g の水溶液 (50 ml) を加え、さらにジ炭酸ジtert-ブチル 12.7 g を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽出した。有機層を、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をジイソプロピルエーテル-ヘキサンの混合溶液で再結晶することにより、tert-ブチル 4-ニトロベンジルカルバメート 11.35 g を無色プリズム晶として得た。

M.p. 106-108°C

(2) 上記 (1) で得られる化合物を参考例 1 (2) 同様に処理することにより tert-ブチル 4-アミノベンジルカルバメートを得た。

参考例 6

4-アミノベンジルアミン 489 mg、2-ブロモピリミジン 701 mg およびトリエチルアミン 1.7 ml のエタノール (8 ml) 溶液を、終夜加熱還流した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣を、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルの混合溶液で再結晶することにより、2-(4-アミノベンジルアミノ)ピリミジン 408 mg を無色プリズム晶として得た。

M.p. 136-139°C

参考例 7

(1) 塩化 2-クロロ-4-ニトロベンゾイル 6.6 g をメタノール (50 ml) に溶解し、室温で 2 時間攪拌した。溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルに溶解し有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣を n-ヘキサンで粉末化することにより、2-クロロ-4-ニトロ安息香酸メチル 5.8 g を無色粉末として得た。

MS (EI) m/z : 215, IR (Nujol) cm^{-1} : 1722.

(2) 上記 (1) で得られる化合物 1.1 g、鉄 1.1 g のメタノール (20 ml) の懸濁液に、塩化アンモニウム 1.1 g の水溶液 (20 ml) を加え、30 分間加熱還流した。反応液を熱時セライトろ過した。溶媒を留去し、残渣を酢酸エチル

に溶解した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をn-ヘキサンで粉末化することにより、2-クロロ-4-アミノ安息香酸メチル838mgを無色粉末として得た。

- 5 MS (APCI) m/z : 186 (M+H), IR (Nujol) cm^{-1} : 3425, 3335, 1704.

参考例8

対応原料化合物を参考例7と同様に処理することにより、2-フルオロ-4-アミノ安息香酸メチルを得た。

10 参考例9

(1) 2-(2-ピリジル)エチルアミン1.3gのピリジン(10ml)溶液に、氷冷下、塩化2-クロロ-4-ニトロベンゾイル2.2gを滴下した。室温下2時間攪拌したのち酢酸エチルで希釈し、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後、溶媒を留去することにより、N-(2-(2-ピリジ

15 ル)エチル)-2-クロロ-4-ニトロ安息香酸アミドを粗生成物として得た。

(2) 上記(1)で得られる化合物を参考例7(2)と同様に処理することにより、N-(2-(2-ピリジル)エチル)-2-クロロ-4-アミノ安息香酸アミド1.85gを無色粉末として得た。

- 20 MS (APCI) m/z : 276 (M+H), IR (Nujol) cm^{-1} : 3405, 3277.

参考例10

対応原料化合物を参考例9(1)(2)と同様に処理することにより、N-(2-(2-ピリジル)エチル)-2-フルオロ-4-アミノ安息香酸アミドを得た。

参考例11

- 25 (1) アルゴン雰囲気下、2-ヨード安息香酸メチル10.0gおよび4-カルボキシルフェニルホウ酸9.50gのジメトキシエタン(180ml)懸濁液に、酢酸パラジウム214mg、トリフェニルホスフィン1.00gおよび炭酸カリ

ウム 18.5 g の水 (60 ml) 溶液を加えた。反応液を終夜加熱還流した。反応液をセライトろ過し、ろ液を 10% 塩酸水溶液で液性を酸性とした後、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; クロロホルム: メタノール = 20 : 1) で精製した後、ジイソプロピルエーテルより再結晶することにより 4-(2-メトキシカルボニルフェニル) 安息香酸 6.57 g を無色結晶として得た。

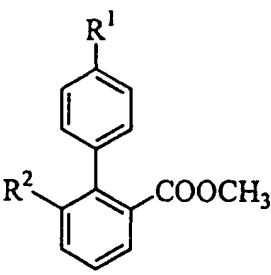
M. p.: 154.0 - 155.5 °C

(2) 上記 (1) で得られる化合物 290 mg、ジメチルアミン・塩酸塩 138 mg、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 156 mg および 4-ジメチルアミノピリジン 5 mg のジメチルホルムアミド (5 ml) 溶液に、トリエチルアミン 0.4 ml、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド・塩酸塩 431 mg を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を 1% 塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; クロロホルム: メタノール = 40 : 1) で精製することにより、2-(4-ジメチルカルバモイルフェニル) 安息香酸メチル 280 mg を淡黄色カラメル状物質として得た。

参考例 12-13

20 対応原料化合物を参考例 11 (1) (2) と同様に処理することにより、第 7 表記載の化合物を得た。

第7表

			
参考例 番号	R ¹	R ²	物理恒数等
12	$\begin{array}{c} \text{CF}_3 \\ \end{array}$	CH ₃ O—	無色固体 MS (APCI) : 311 (M+H) , IR (Nujol) : 1730, 1680.
13	$\begin{array}{c} \text{CF}_3 \\ \end{array}$	CH ₃ OOC—	無色粉末 MS (EI) : 338 (M) , IR (Nujol) : 1736, 1726.

参考例 14

- (1) 2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-3-メトキシカルボニル安息香酸メチル (参考例 13 で得られる化合物) 19. 1 g のメタノール (680 ml) - テトラヒドロフラン (85 ml) の混合溶液に 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (56.5 ml) を加え、4 時間加熱還流した。室温まで冷却後、反応液を濃縮した。残渣に水を加え、ジエチルエーテルで洗浄した。水層を 10% 塩酸で pH 1 とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; n-ヘキサン: 酢酸エチル = 3:1) で精製した後、酢酸エチル-n-ヘキサンの混合溶液で再結晶することにより、2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-3-メトキシカルボニル安息香酸 12. 21 g を無色針状晶とし

て得た。

M. p. 139. 5–140. 5℃

- (2) 上記(1)で得られる化合物500mgの塩化チオニル(2ml)溶液を1時間加熱還流した。室温まで冷却後、反応液を濃縮した。残渣を塩化メチレン(5ml)に溶解し、氷冷下、濃アンモニア水(2ml)を5分間かけて滴下し、室温で30分間攪拌した。有機層を分離して、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をジイソプロピルエーテル–n–ヘキサンの混合溶液で再結晶することにより、2–(4–トリフルオロメチルフェニル)–3–カルバモイル安息香酸メチル478mgを無色針状晶として得た。

M. p. 174. 0–175. 5℃

- (3) 上記(2)で得られる化合物300mgのオキシ塩化リン(1ml)溶液を100℃で2時間加熱攪拌した。室温まで冷却後、反応液を濃縮した。残渣をクロロホルムに溶解し、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去することにより、2–(4–トリフルオロメチルフェニル)–3–シアノ安息香酸メチル279mgを無色油状物として得た。

MS (EI) m/z ; 305 (M), 274, IR (neat) cm⁻¹ ; 2232, 1733, 1620.

- (4) 上記(2)で得られる化合物928mgのジオキサン(10ml)–ピリジン(0.58ml)の混合溶液に、氷冷下、無水トリフルオロ酢酸(0.60ml)を5分間かけて滴下し、室温で30分間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、5%塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、2–(4–トリフルオロメチルフェニル)–3–シアノ安息香酸メチル(上記(3)で得られる化合物)867mgを無色油状物として得た。

参考例15

3-メトキシカルボニル-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)安息香酸(参考例14(2)で得られる化合物)を参考例11(2)と同様に処理することにより、3-(N,N-ジメチルカルバモイル)-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)安息香酸メチルエステルを無色固体として得た。

5 参考例16

(1) アルゴン雰囲気下、3-メトキシ-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)安息香酸メチル(参考例12で得られる化合物)554mgおよびピリジン・塩酸塩8.26gの混合物を、190℃で2時間加熱撹拌した。室温まで冷却後、反応液に10%塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を10%塩酸、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をジソプロピルエーテル-n-ヘキサン(10)の混合溶液で再結晶することにより、3-ヒドロキシ-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)安息香酸499mgを無色針状晶として得た。

M. p. 169.0-170.0℃

15 (2) 上記(1)で得られる化合物300mgの2-ブタノン(15ml)-ジメチルホルムアミド(5ml)の混合溶液に炭酸カリウム735mgおよびN-(2-クロロエチル)モルホリン・塩酸塩434mgを加え、終夜加熱還流した。室温まで冷却後、反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒;クロロホルム:メタノール=40:1)で精製することにより、3-(2-(モルホリン-4-イル)エチル)オキシ-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)安息香酸(2-(モルホリン-4-イル)エチル)541mgを淡黄色油状物として得た。

MS (APCI) m/z : 509 (M+H).

25 参考例17

3-ヒドロキシ-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)安息香酸(参考例16(1)で得られる化合物)および2-メトキシエチルクロリドを、参考例16

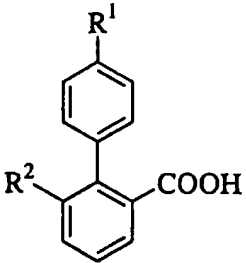
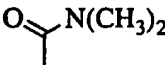



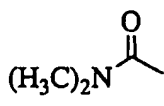

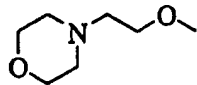

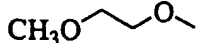
(2)と同様に処理することにより、3-(2-メトキシエチル)オキシ-2-(4-トリフルオロメチルフェニル)安息香酸(2-メトキシエチル)を無色油状物として得た。

MS (APCI) m/z : 399 (M+H) .

5 参考例18-23

対応原料化合物を参考例14(1)と同様に処理することにより、第8表記載の化合物を得た。

第8表

			
参考例 番号	R ¹	R ²	物理恒数等
18		H—	無色粉末 MS (ESI) : 268 (M-H) , IR (Nujol) : 1700.
19		CH₃O—	M. p. 169. 0-170. 0°C
20		NC—	M. p. 165. 0-167. 0°C
21			無色粉末 MS (APCI) : 338 (M+H) , IR (Nujol) : 1720.
22			ナトリウム塩 無色粉末 MS (ESI) : 394 (M-Na) , IR (Nujol) : 1609.
23			M. p. 50. 0-51. 0°C

参考例 24

(1) ナトリウム 3.45 g を室温にてエタノール 100 ml に溶解した。反応液に室温にてシアナミド 6.3 g を少しずつ加え、続いてエトキシメチレンマロノニトリル 18.3 g を少しずつ加え、室温にて 10 分間攪拌した。溶媒を留去し、残渣をクロロホルムで粉末化することにより、シアナミノメチレンマロノニトリルナトリウム塩 22.3 g を無色粉末として得た。

(2) 前記 (1) で得られる化合物 10.0 g を、氷冷下、47% 臭化水素酸 100 ml に加え、室温にて 15 分間攪拌した。反応液を水 200 ml で希釈し、析出する結晶を濾取し、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水で洗浄した。得られた粗結晶をテトラヒドロフラン-酢酸エチルで再結晶し、4-アミノ-2-プロモピリミジン-5-カルボニトリル 9.0 g を無色結晶として得た。

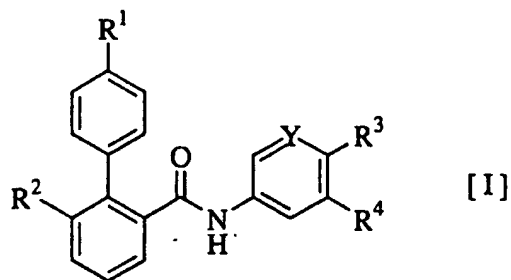
M. p. 270-272°C

産業上の利用可能性

15 本発明により提供される、新規なビフェニルカルボキサミド化合物は、優れたアポリポ蛋白 B 分泌抑制作用および血清脂質低下作用を有するため、医薬として有用である。

請 求 の 範 囲

1. 一般式 [I] :



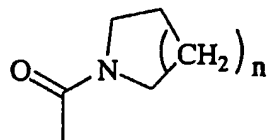
式中、 R^1 は(1)ハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキル基、

5 (2) 式: $-\text{CONR}^5\text{R}^6$

式中、 R^5 および R^6 は同一でも異なってもよく、それぞれアルキル基またはアリール低級アルキル基から選ばれる基を表す、

で示される基、または、

(3) 式:

10 式中、 n は0～3の整数である、

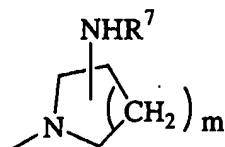
で示される基を表し、

R^2 は水素原子、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシ低級アルコキシ基、モルホリニル低級アルコキシ基、シアノ基、カルバモイル基、またはモノーまたはジー低級アルキルカルバモイル基を

15 表し、

Y は $=\text{CH}-$ または $=\text{N}-$ を表し、

R^3 は(1) 式:



式中、 m は0～3の整数であり、 R^7 は有機基を表す、
で示される基、

(2) 式： $-(CH_2)_p-NHR^8$

式中、 p は1～6の整数であり、 R^8 は有機基を表す、但し、 R^2 が水素
5 原子である場合には、 R^8 はベンゼンスルホニル基及びメトキシカルボニ
ル基のいずれでもない、

で示される基、または、

(3) 式： $-CONH-(CH_2)_q-R^9$

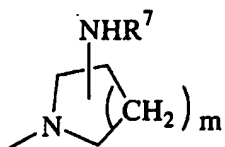
式中、 q は1～6の整数であり、 R^9 は置換されていてもよい複素環式基
10 を表す、

で示される基を表し、

R^4 は水素原子またはハロゲン原子を表す、

で示されるビフェニルカルボキサミド化合物またはその薬理的に許容しうる
塩。

15 2. R^3 が、(1) 式：



式中、 m は0～3の整数であり、 R^7 が、

(i) 低級アルキル基、

(i i) 低級アルカノイル基、

(i i i) 低級アルコキシカルボニル基、

20 (i v) 低級アルキル基；保護されていてもよいアミノ基；保護されて
いてもよい水酸基；シアノ基；およびハロゲン原子から選ばれる基で置
換されていてもよい含窒素芳香族複素環式基、

(v) アリールスルホニル基、または、

(v i) 低級アルキルスルホニル基を表す、

で示される基、

(2) 式: $-(CH_2)_p-NHR^8$

5 式中、pは1～6の整数であり、 R^8 が、

(i) 低級アルキル基、

(i i) 低級アルカノイル基、

(i i i) 低級アルコキシカルボニル基、

10 (i v) 低級アルキル基；保護されていてもよいアミノ基；保護されていてもよい水酸基；シアノ基；およびハロゲン原子から選ばれる基で置換されていてもよい含窒素芳香族複素環式基、

(v) アリールスルホニル基、

(v i) 低級アルキルスルホニル基、

(v i i) 芳香族複素環式基置換スルホニル基、または、

15 (v i i i) ジ低級アルキルホスホノ基を表す、但し、 R^2 が水素原子である場合には、 R^8 はベンゼンスルホニル基及びメトキシカルボニル基のいずれでもない、

で示される基、または、

(3) 式: $-CONH-(CH_2)_q-R^9$

20 式中、qは1～6の整数であり、 R^9 が下記から選ばれる基で置換されていてもよい含窒素芳香族複素環式基：

(i) 低級アルキル基、

(i i) 保護されていてもよいアミノ基、

(i i i) 保護されていてもよい水酸基、

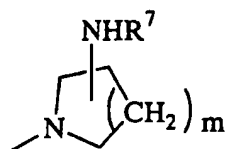
25 (i v) シアノ基、および、

(v) ハロゲン原子、

を表す、

で示される基である請求の範囲第1項記載の化合物。

3. R^3 が、(1)式：



式中、 m は0～3の整数であり、 R^7 が、

(i) 低級アルキル基、

5 (i i) 低級アルカノイル基、

(i i i) 低級アルコキシカルボニル基、

(i v) 低級アルキル基；保護されていてもよいアミノ基；保護されていてもよい水酸基；シアノ基；およびハロゲン原子から選ばれる基で置換されていてもよい1～4個の窒素原子を含有する単環または2環の含窒素芳香族複素環式基、

(v) アリールスルホニル基、または、

(v i) 低級アルキルスルホニル基を表す、

で示される基、

(2) 式： $-(CH_2)_p-NHR^8$

15 式中、 p は1～6の整数であり、 R^8 が、

(i) 低級アルキル基、

(i i) 低級アルカノイル基、

(i i i) 低級アルコキシカルボニル基、

(i v) 低級アルキル基；保護されていてもよいアミノ基；保護されていてもよい水酸基；シアノ基；およびハロゲン原子から選ばれる基で置換されていてもよい1～4個の窒素原子を含有する単環または2環の含窒素芳香族複素環式基、

(v) アリールスルホニル基、

(v i) 低級アルキルスルホニル基、

(v i i) 窒素、酸素、硫黄から選ばれる同一または異なる1～4個の異項原子を含有する単環または2環の芳香族複素環式基で置換されたスルホニル基、または、

5 (v i i i) ジ低級アルキルホスホノ基を表す、但し、 R^2 が水素原子である場合には、 R^8 はベンゼンスルホニル基及びメトキシカルボニル基のいずれでもない、

で示される基、または、

(3) 式： $-\text{CONH}-(\text{CH}_2)_q-\text{R}^9$

10 式中、 q は1～6の整数であり、 R^9 が下記から選ばれる基で置換されていてもよい1～4個の窒素原子を含有する単環または2環の含窒素芳香族複素環式基：

- (i) 低級アルキル基、
 - (i i) 保護されていてもよいアミノ基、
 - (i i i) 保護されていてもよい水酸基、
 - 15 (i v) シアノ基、および、
 - (v) ハロゲン原子、
- を表す、

で示される基である請求の範囲第2項記載の化合物。

4. R^7 、 R^8 または R^9 における1～4個の窒素原子を含有する単環または2
20 環の含窒素芳香族複素環式基が、ピロリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、チアゾリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、インドリル基、キノリル基、イソキノリル基、キナゾリニル基、プリニル基、1H-インダゾリル基、シンノリニル基、キノキサリニル基、フタラジニル基、またはプ
25 テリジニル基である請求の範囲第3項記載の化合物。

5. R^8 における窒素、酸素、硫黄から選ばれる同一または異なる1～4個の異項原子を含有する単環または2環の芳香族複素環式基で置換されたスルホニ

ル基が、フリル基、チエニル基、ピロリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、チアゾリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、インドリル基、キノリル基、イソキノリル基、キナゾリニル基、プリニル基、1H-インダゾリル基、シンノリニル基、キノキサリニル基、フタラジニル基およびプテリジニル基から選ばれる基で置換されたスルホニル基である請求の範囲第3項記載の化合物。

6. R^7 または R^8 におけるアリールスルホニル基が、フェニル基、ナフチル基、アンスリル基およびフェナンスリル基から選ばれる基で置換されたスルホニル基である請求の範囲第3項記載の化合物。

7. R^1 が(1)トリフルオロメチル基、または、

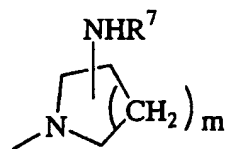
(2)式: $-\text{CONR}^5\text{R}^6$

式中、 R^5 および R^6 は同一でも異なってもよく、それぞれアルキル基を表す、

15 示される基であり、

R^2 が水素原子、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシ低級アルコキシ基、モルホリニル低級アルコキシ基、ジ低級アルキルカルバモイル基、またはシアノ基であり、

R^3 が(1)式:



20 式中、 m が1または2であり、 R^7 が、

(i) 低級アルコキシカルボニル基、

(i i) 低級アルキル基、アミノ基、またはシアノ基から選ばれる基で置換されていてもよいピリミジニル基、または、

(i i i) ベンゼンスルホニル基、

25 を表す、

で示される基、

(2) 式: $-(CH_2)_p-NHR^8$

式中、 p が1または2であり、 R^8 が、

(i) 低級アルコキシカルボニル基、

5 (ii) 低級アルキル基、アミノ基、およびシアノ基から選ばれる基で
置換されていてもよいピリミジニル基、

(iii) ベンゼンスルホニル基、

(iv) チエニルスルホニル基、または、

(v) ジ低級アルキルホスホノ基、

10 を表す、但し、 R^2 が水素原子である場合には、 R^8 はベンゼンスルホニル基及びメトキシカルボニル基のいずれでもない、

で示される基、または、

(3) 式: $-CONH-(CH_2)_q-R^9$

式中、 q が1または2であり、 R^9 がピリジル基、ピリミジニル基、ピラ

15 ジニル基、またはピリダジニル基を表す、

で示される基である請求の範囲第3項から第6項のいずれか1項に記載の化合物。

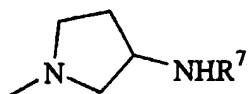
8. R^1 がトリフルオロメチル基であり、

R^2 が水素原子、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシ基、低級アルコ

20 キシ低級アルコキシ基、モルホリニル低級アルコキシ基、またはジ低級アルキルカルバモイル基であり、

Y が $=CH-$ であり、

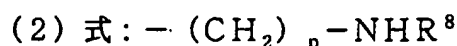
R^3 が(1)式:



式中、 R^7 が低級アルコキシカルボニル基、ピリミジニル基、またはベン

25 ゼンスルホニル基を表す、

で示される基、または、



- 式中、 p が1または2であり、 R^8 がピリミジニル基；アミノ基およびシアノ基で置換されたピリミジニル基；ベンゼンスルホニル基；またはジ低級アルキルホスホノ基を表す、但し、 R^2 が水素原子である場合には、 R^8 はベンゼンスルホニル基ではない、

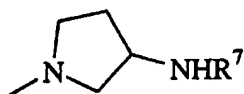
で示される基であり、

R^4 が水素原子である請求の範囲第7項記載の化合物。

9. R^1 がトリフルオロメチル基であり、

- 10 R^2 が水素原子、低級アルコキシ基、低級アルコキシ低級アルコキシ基、またはジ低級アルキルカルバモイル基であり、

R^3 が(1)式:



式中、 R^7 が低級アルコキシカルボニル基、またはピリミジニル基を表す、
で示される基、または、

- 15 (2) 式: $-(CH_2)_p-NHR^8$

式中、 p が1または2であり、 R^8 がピリミジニル基；またはアミノ基およびシアノ基で置換されたピリミジニル基を表す、

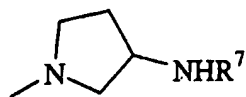
で示される基であり、

R^4 が水素原子である請求の範囲第7項記載の化合物。

- 20 10. R^1 がトリフルオロメチル基であり、

R^2 が水素原子、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシ低級アルコキシ基、モルホリニル低級アルコキシ基、またはジ低級アルキルカルバモイル基であり、

R^3 が(1)式:



式中、 R^7 が低級アルコキシカルボニル基、またはピリミジニル基を表す、
で示される基、または、

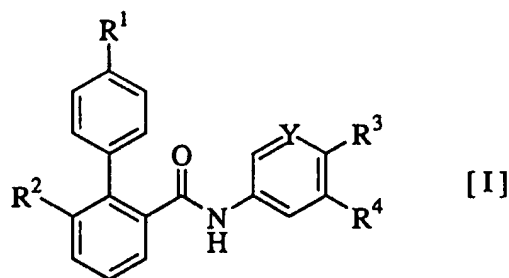
(2) 式: $-(CH_2)_p-NHR^8$

5 式中、 p が1または2であり、 R^8 がピリミジニル基；またはアミノ基およびシアノ基で置換されたピリミジニル基を表す、

で示される基であり、

R^4 が水素原子である請求の範囲第7項記載の化合物。

11. 一般式 [I] :



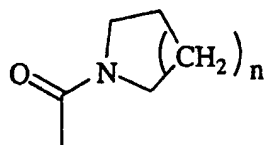
10 式中、 R^1 は(1)ハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキル基、

(2) 式: $-CONR^5R^6$

式中、 R^5 および R^6 は同一でも異なっていてもよく、それぞれアルキル基またはアリール低級アルキル基から選ばれる基を表す、

で示される基、または、

15 (3) 式:



式中、 n は0~3の整数である、

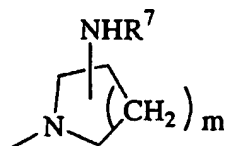
で示される基を表し、

R^2 は水素原子、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキ

シ基、低級アルコキシ低級アルコキシ基、モルホリニル低級アルコキシ基、シア
ノ基、カルバモイル基、またはモノーまたはジー低級アルキルカルバモイル基を
表し、

Yは=CH-または=N-を表し、

5 R^3 は(1)式:



式中、mは0～3の整数であり、 R^7 は有機基を表す、
で示される基、または、

(2)式: $-\text{CONH}-(\text{CH}_2)_q-\text{R}^9$

10 式中、qは1～6の整数であり、 R^9 は置換されていてもよい複素環式基
を表す、

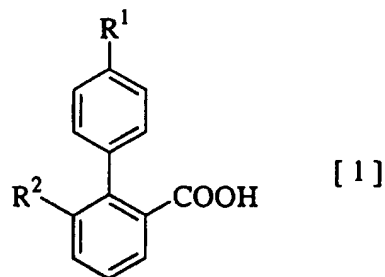
で示される基を表し、

R^4 は水素原子またはハロゲン原子を表す、

で示されるビフェニルカルボキサミド化合物またはその薬理的に許容しうる
塩。

15 12. 2-(4-(2-(4-トリフルオロメチルフェニル)ベンゾイルアミ
ノ)ベンジルアミノ)ピリミジン、またはその薬理的に許容しうる塩。

13. 一般式[1]:

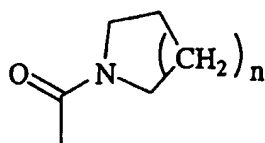


式中、 R^1 は(1)ハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキル基、

20 (2)式: $-\text{CONR}^5\text{R}^6$

式中、 R^5 および R^6 は同一または異なってもよく、それぞれアルキル基またはアリール低級アルキル基から選ばれる基を表す、
 で示される基、または、

(3) 式：



5 式中、 n は0～3の整数である、

で示される基を表し、

R^2 は水素原子、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシ低級アルコキシ基、モルホリニル低級アルコキシ基、シアノ基、カルバモイル基、またはモノーまたはジー低級アルキルカルバモイル基を

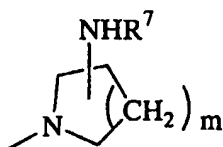
10 表す、

で示されるカルボン酸化合物またはその塩と、一般式〔2〕：



式中、 Y は $=CH-$ または $=N-$ を表し、

R^3 は(1)式：



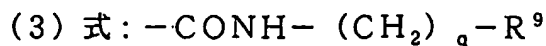
式中、 m は0～3の整数であり、 R^7 は有機基を表す、

15 で示される基、

(2) 式： $-(CH_2)_p-NHR^8$

式中、 p は1～6の整数であり、 R^8 は有機基を表す、但し、 R^2 が水素原子である場合には、 R^8 はベンゼンスルホニル基及びメトキシカルボニル基のいずれでもない、

で示される基、または、

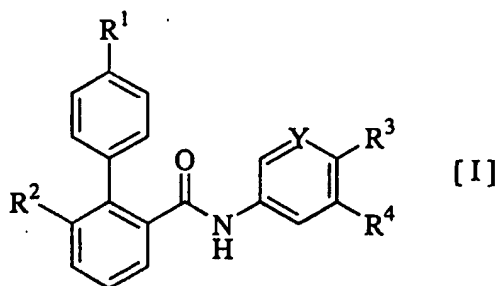


式中、 q は1～6の整数であり、 R^9 は置換されていてもよい複素環式基を表す、

5 で示される基を表し、

R^4 は水素原子またはハロゲン原子を表す、

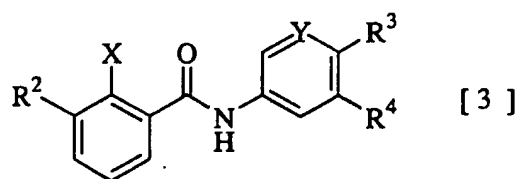
で示されるアミン化合物またはその塩とを反応させ、所望により生成物を薬理的に許容しうる塩とすることを特徴とする、一般式 [I] :



式中、記号は前記と同一意味を有する、

10 で示されるビフェニルカルボキサミド化合物またはその薬理的に許容し得る塩の製法。

14. 一般式 [3] :



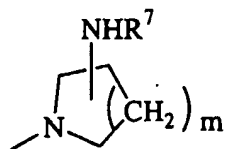
式中、 X はハロゲン原子を表し、

R^2 は水素原子、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキ

15 シ基、低級アルコキシ低級アルコキシ基、モルホリニル低級アルコキシ基、シアノ基、カルバモイル基、またはモノーまたはジー低級アルキルカルバモイル基を表し、

Y は $=\text{CH}-$ または $=\text{N}-$ を表し、

R^3 は(1)式:

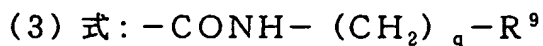


式中、 m は0～3の整数であり、 R^7 は有機基を表す、
で示される基、



式中、 p は1～6の整数であり、 R^8 は有機基を表す、但し、 R^2 が水素
5 原子である場合には、 R^8 はベンゼンスルホニル基及びメトキシカルボニ
ル基のいずれでもない、

で示される基、または、

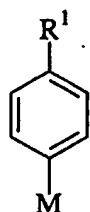


式中、 q は1～6の整数であり、 R^9 は置換されていてもよい複素環式基
10 を表す、

で示される基を表し、

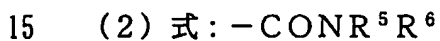
R^4 は水素原子またはハロゲン原子を表す、

で示される化合物またはその塩と、一般式 [4] :



[4]

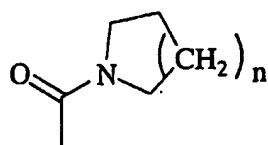
式中、 R^1 は(1)ハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキル基、



式中、 R^5 および R^6 は同一でも異なってもよく、それぞれアルキル
基、またはアリール低級アルキル基から選ばれる基を表す、

で示される基、または、

(3) 式:



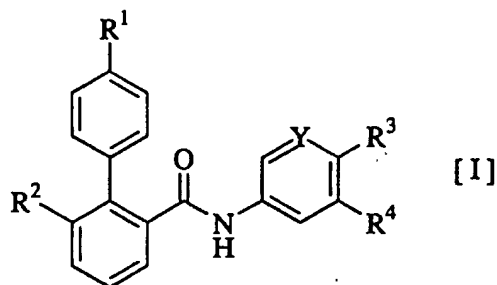
式中、 n は0～3の整数である、

で示される基を表し、

Mは水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、低級アルキル基、アリール基、低級アルコキシ基、アルキレンジオキシ基、アリールオキシ基、アリーレンジオキシ基、

- 5 およびアリールチオ基から選ばれる同一または異なる基で配位されていてもよい金属を表す、

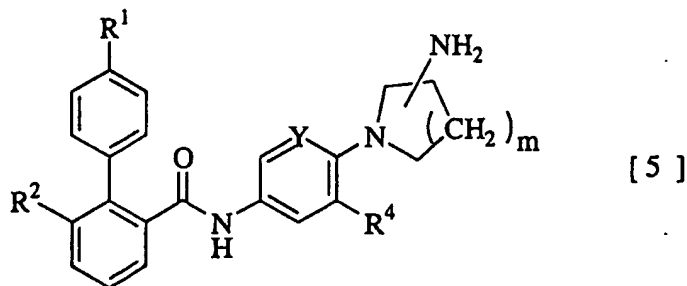
で示される化合物とを反応させ、所望により生成物を薬理的に許容しうる塩とすることを特徴とする、一般式 [I] :



式中、記号は前記と同一意味を有する、

- 10 で示されるビフェニルカルボキサミド化合物またはその薬理的に許容し得る塩の製法。

15. 一般式 [5] :



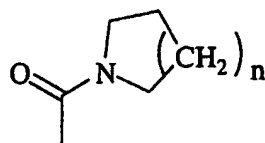
式中、 R^1 は(1)ハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキル基、

(2)式： $-\text{CONR}^5\text{R}^6$

- 15 式中、 R^5 および R^6 は同一でも異なってもよく、それぞれアルキル

基またはアリール低級アルキル基から選ばれる基を表す、
で示される基、または、

(3) 式：



式中、nは0～3の整数である、

5 で示される基を表し、

R²は水素原子、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシ低級アルコキシ基、モルホリニル低級アルコキシ基、シアノ基、カルバモイル基、またはモノーまたはジー低級アルキルカルバモイル基を表し、

10 Yは=CH-または=N-を表し、

mは0～3の整数であり、

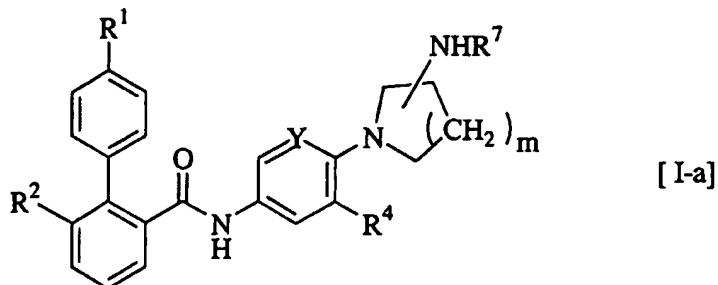
R⁴は水素原子またはハロゲン原子を表す、

で示される化合物またはその塩と、一般式 [6]：



15 式中、R⁷は有機基を表し、X⁴は脱離基を表す、

で示される化合物またはその塩とを反応させ、所望により生成物を薬理的に許容しうる塩とすることを特徴とする、一般式 [I-a]：

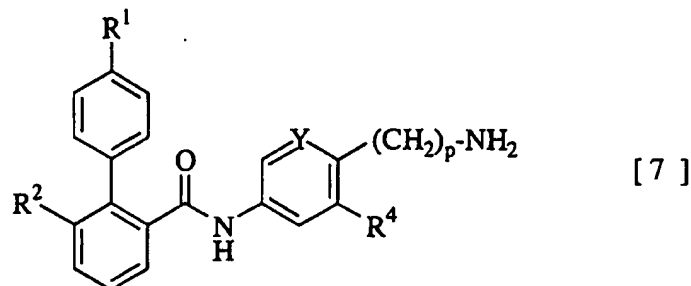


式中、記号は前記と同一意味を有する、

で示されるビフェニルカルボキサミド化合物またはその薬理的に許容し得る塩

20 の製法。

16. 一般式 [7] :



式中、 R^1 は(1)ハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキル基、

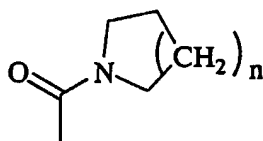
(2) 式: $-\text{CONR}^5\text{R}^6$

式中、 R^5 および R^6 は同一でも異なってもよく、それぞれアルキル

5 基またはアリール低級アルキル基から選ばれる基を表す、

で示される基、または、

(3) 式:



式中、 n は0~3の整数である、

で示される基を表し、

10 R^2 は水素原子、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシ低級アルコキシ基、モルホリニル低級アルコキシ基、シアノ基、カルバモイル基、またはモノーまたはジー低級アルキルカルバモイル基を表し、

Y は $=\text{CH}-$ または $=\text{N}-$ を表し、

15 p は1~6の整数であり、

R^4 は水素原子またはハロゲン原子を表す、

で示される化合物またはその塩と、一般式 [8] :

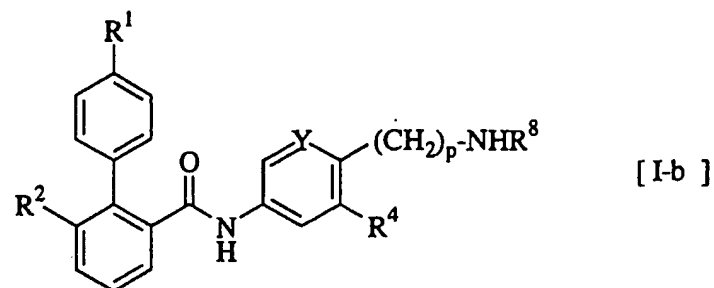
R^8-X^4 [8]

式中、 R^8 は有機基を表し、 X^4 は脱離基を表す、但し、 R^2 が水素原子である場

20 合には、 R^8 はベンゼンスルホニル基及びメトキシカルボニル基のいずれでもな

い、

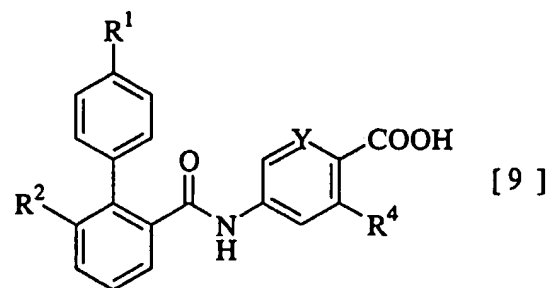
で示される化合物またはその塩とを反応させ、所望により生成物を薬理的に許容しうる塩とすることを特徴とする、一般式 [I-b] :



式中、記号は前記と同一意味を有する、

- 5 で示されるビフェニルカルボキサミド化合物またはその薬理的に許容し得る塩の製法。

17. 一般式 [9] :



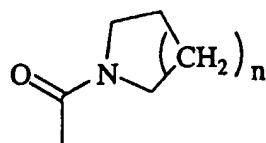
式中、 R^1 は(1)ハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキル基、

(2) 式: $-\text{CONR}^5\text{R}^6$

- 10 式中、 R^5 および R^6 は同一でも異なっていてもよく、それぞれアルキル基またはアリール低級アルキル基から選ばれる基を表す、

で示される基、または、

(3) 式:



式中、 n は0~3の整数である、

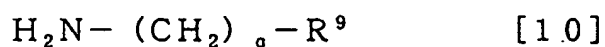
- 15 で示される基を表し、

R^2 は水素原子、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシ低級アルコキシ基、ホルホルニル低級アルコキシ基、シアノ基、カルバモイル基、またはモノーまたはジー低級アルキルカルバモイル基を表し、

5 Yは $=CH-$ または $=N-$ を表し、

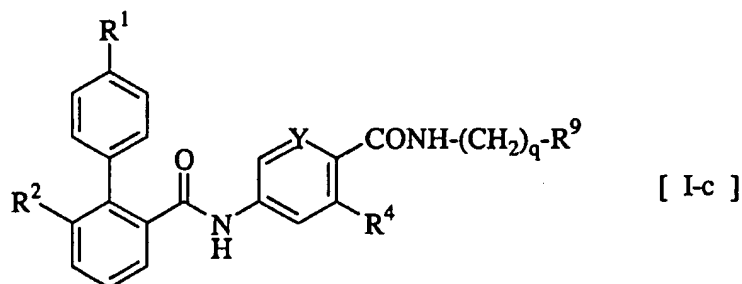
R^4 は水素原子またはハロゲン原子を表す、

で示されるカルボン酸化合物またはその塩と、一般式 [10] :



式中、 q は1~6の整数であり、 R^9 は置換されていてもよい複素環式基を表す、

10 で示されるアミン化合物またはその塩とを反応させ、所望により生成物を薬理的に許容しうる塩とすることを特徴とする、一般式 [I-c] :



式中、記号は前記と同一意味を有する、

で示されるビフェニルカルボキサミド化合物またはその薬理的に許容し得る塩の製法。

15 18. 請求の範囲第1項乃至第12項のいずれか一項に記載の化合物またはその薬理的に許容し得る塩を有効成分としてなる医薬組成物。

19. アポリポ蛋白B分泌抑制剤である請求の範囲第18項記載の医薬組成物。

20. 血清脂肪低下剤である請求の範囲第18項記載の医薬組成物。

20 21. 高脂血症、虚血性心疾患、アテローム性動脈硬化、冠動脈硬化、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、家族性高脂血症、高リポ蛋白血症、動脈硬化症、冠動脈硬化症、冠動脈心疾患、虚血性脳疾患、卒中、循環・微小循環

障害、血栓症、高血糖、糖尿病、急性出血性膵炎、肥満症、脂肪症又は便秘症の
予防・治療剤である請求の範囲第18項乃至第20項のいずれか一項に記載の医
薬組成物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/05358

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07C233/77, 233/81, 237/40, 271/20, 311/18, C07D207/14,
213/40, 239/42, 333/34, 401/04, 401/14, 403/12, C07F9/24,
A61K31/167, 31/18, 31/235, 31/24, 31/381, 31/402, 31/4402,
31/4439,

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07C233/77, 233/81, 237/40, 271/20, 311/18, C07D207/14,
213/40, 239/42, 333/34, 401/04, 401/14, 403/12, C07F9/24,
A61K31/167, 31/18, 31/235, 31/24, 31/381, 31/402, 31/4402,
31/4439.

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
STN(CA, REGISTRY)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 02/42271 A2 (Janssen Pharmaceutica N.V.), 30 May, 2002 (30.05.02), Full text (Family: none)	1-3, 7-11, 13-21
P,X	WO 02/28835 A1 (Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.), 11 April, 2002 (11.04.02), Full text (Family: none)	1-4, 7, 11, 13-21
P,X	WO 02/20501 A2 (Janssen Pharmaceutica N.V.), 14 March, 2002 (14.03.02), Full text (Family: none)	1-3, 7-11, 13-21

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
16 August, 2002 (16.08.02)

Date of mailing of the international search report
10 September, 2002 (10.09.02)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/05358

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 01/77077 A1 (Novartis AG), 18 October, 2001 (18.10.01), Full text (Family: none)	1-10, 12-21
A	WO 00/32582 A1 (Glaxo Group Ltd.), 08 June, 2000 (08.06.00), Full text & EP 1135378 A1	1-21

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/05358

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (International Patent Classification (IPC))

Int.Cl⁷ 31/505, 31/506, 31/5377, 31/664, A61P3/04, 3/06, 3/10, 7/02,
9/00, 9/10, 43/00

(According to International Patent Classification (IPC) or to both
national classification and IPC)

Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum Documentation Searched(International Patent Classification
(IPC))

Int.Cl⁷ 31/505, 31/506, 31/5377, 31/664, A61P3/04, 3/06, 3/10, 7/02,
9/00, 9/10, 43/00

Minimum documentation searched (classification system followed by
classification symbols)

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁷ C07C233/77, 233/81, 237/40, 271/20, 311/18, C07D207/14, 213/40, 239/42, 333/34, 401/04, 401/14, 403/12, C07F9/24, A61K31/167, 31/18, 31/235, 31/24, 31/381, 31/402, 31/4402, 31/4439, 31/505, 31/506, 31/5377, 31/664, A61P3/04, 3/06, 3/10, 7/02, 9/00, 9/10, 43/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁷ C07C233/77, 233/81, 237/40, 271/20, 311/18, C07D207/14, 213/40, 239/42, 333/34, 401/04, 401/14, 403/12, C07F9/24, A61K31/167, 31/18, 31/235, 31/24, 31/381, 31/402, 31/4402, 31/4439, 31/505, 31/506, 31/5377, 31/664, A61P3/04, 3/06, 3/10, 7/02, 9/00, 9/10, 43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
STN (CA, REGISTRY)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
P, X	WO 02/42271 A2 (JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.) 2002.05.30, 全文 (ファミリーなし)	1-3, 7-11, 13-21
P, X	WO 02/28835 A1 (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 2002.04.11, 全文 (ファミリーなし)	1-4, 7, 11, 13-21
P, X	WO 02/20501 A2 (JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.) 2002.03.14, 全文 (ファミリーなし)	1-3, 7-11, 13-21
P, X	WO 01/77077 A1 (NOVARTIS AG) 2001.10.	1-10, 12-21

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

16.08.02

国際調査報告の発送日

10.09.02

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

吉住 和之

4H

9165

電話番号 03-3581-1101 内線 3443

C (続き). 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	18, 全文 (ファミリーなし) WO 00/32582 A1 (GLAXO GROUP LIMITED) 2000. 06. 08, 全文 & EP 1135378 A1	1-21

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.